

Alina Pleșa

TUMORILE INTESTINULUI SUBȚIRE



JUNIMEA

Dr. Alina Pleșa
Medic primar Medicină Internă și Gastroenterologie
Șef de Lucrări
Universitatea de Medicină și Farmacie
„Gr. T. Popa” Iași

7/22/2009

TUMORILE INTESTINULUI SUBȚIRE **Etiopatogenie, clinică, tratament**

în colaborare cu
Dr. Ursulescu Corina
Asistent Clinica Radiologică Iași
Medic specialist radiolog

Autori:

Dr. Alina Pleșa

Dr. Corina Ursulescu

Referenți științifici:

Prof. Dr. Doina Rădulescu U.M.F. Iași

Conf. Dr. Dan Dumitrașcu U.M.F. Cluj

Lucrarea a apărut cu sprijinul financiar al firmelor:

F. HOFFMANN LA ROCHE

SCHERING-PLOUGH

ALTANA-PHARMA Iași

GLAXO SMITHKLINE

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
PLEȘA, ALINA

Tumorile intestinului subțire / Alina Pleșa. -
Iași : Junimea, 2004

ISBN 973-37-0957-3

616.34

CUVÂNT ÎNAINTE

Cercetările de fiziopatologie, clinică și tratament al tumorilor intestinului subțire au luat în ultimele decenii o amploare deosebită reflectată într-un număr important de publicații, ceea ce a determinat o mai bună înțelegere a mecanismelor de producere a acestora.

Raritatea afectării tumorale a acestui segment digestiv, a lipsei unui tablou clinic caracteristic, face ca în logica de diagnostic a medicului practician, fie el gastroenterolog, internist sau chirurg să lipsească și astfel boala să nu poată fi precizată decât tardiv. Această situație influențează și limitează posibilitățile terapeutice cu implicații defavorabile asupra supraviețuirii. Ca urmare se vor examina cu atenție tulburările digestive; în majoritate nespecifice, ce trebuiesc interpretate, declanșând examene paraclinice care stabilesc diagnosticul.

Perfecționarea mijloacelor de explorare intestinală au schimbat radical problema. Introducerea endoscopiei intestinale (push endoscopy, sonda endoscopică), enterocлизisul; pentru cercetarea intestinului sub unghiul duodenojejunal a avut drept urmare îmbunătățirea diagnosticării precoce și obținerea de rezultate terapeutice favorabile. Mai mult decât atât, deși în toate publicațiile numărul tumorilor ce afectează intestinul este redus, în urma utilizării corecte a acestor mijloace de explorare a determinat aprecierea că numărul este mult mai mare deoarece dificultățile de diagnostic și explorare întârzie descoperirea lor.

Acestea sunt problemele pe care lucrarea de față le readuce la cunoștința medicilor precizând că, pentru obținerea unor rezultate favorabile este nevoie de un diagnostic precoce care nu se poate obține decât numai printr-o colaborare multidisciplinară.

În elaborarea acestei monografii am întâmpinat numeroase dificultăți din cauza existenței unor multiple controverse în interpretarea fenomenelor atât clinice dar mai ales terapeutice. Este deci dificil a scrie și epuiza un subiect când încă mai există numeroase necunoscute.

Analiza unui bogat și recent material bibliografic mi-a permis să înțeleg mai bine problema insistând pe elementul practic. Cu toate acestea nu cred că am reușit să exprim o opinie suficient de corectă și clară cât și eludarea unor puncte de vedere necesare înțelegerii acestui subiect. Astfel, sugestiile colegilor indiferent de specialitate care se interesează de acest subiect vor fi apreciate și pentru care le mulțumesc.

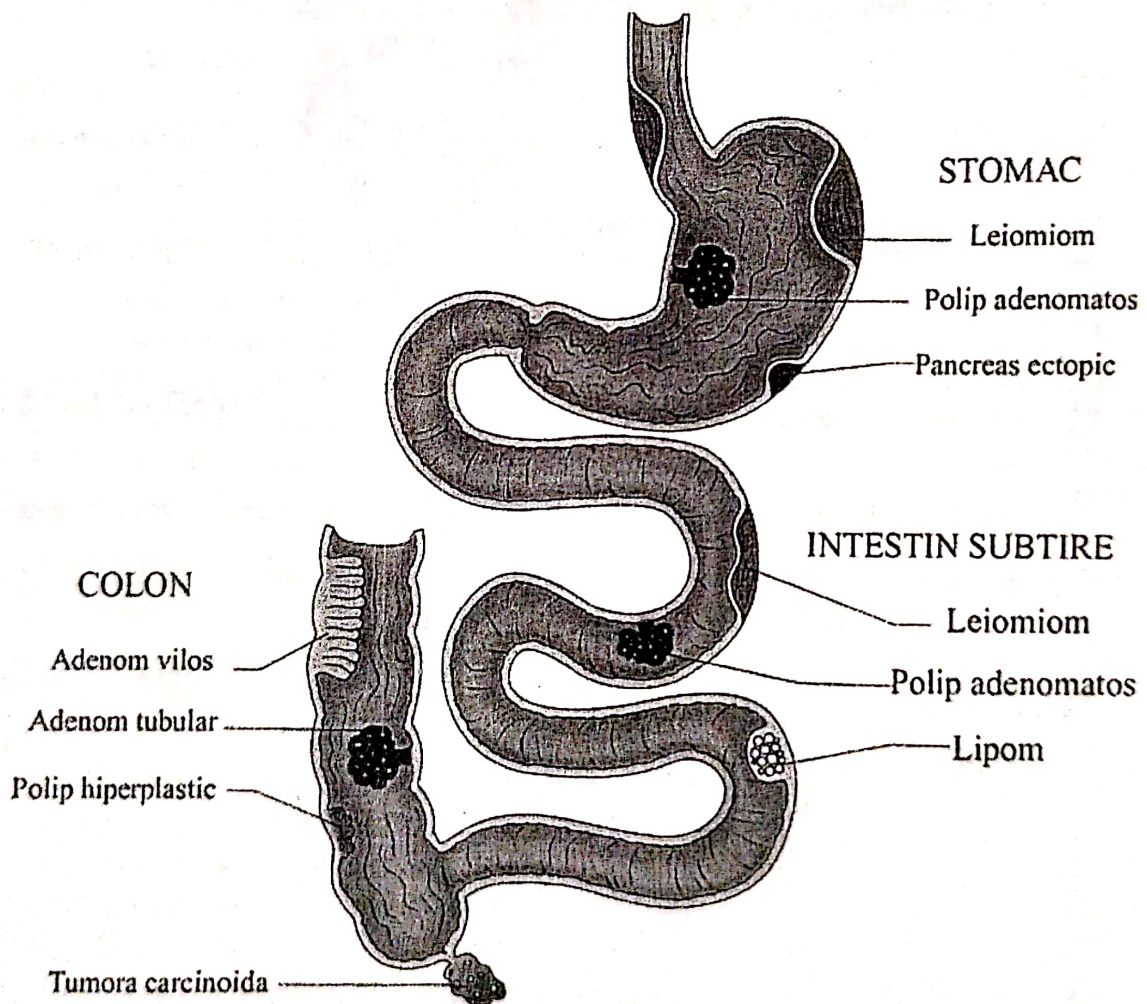
Autoarea

ABREVIERI

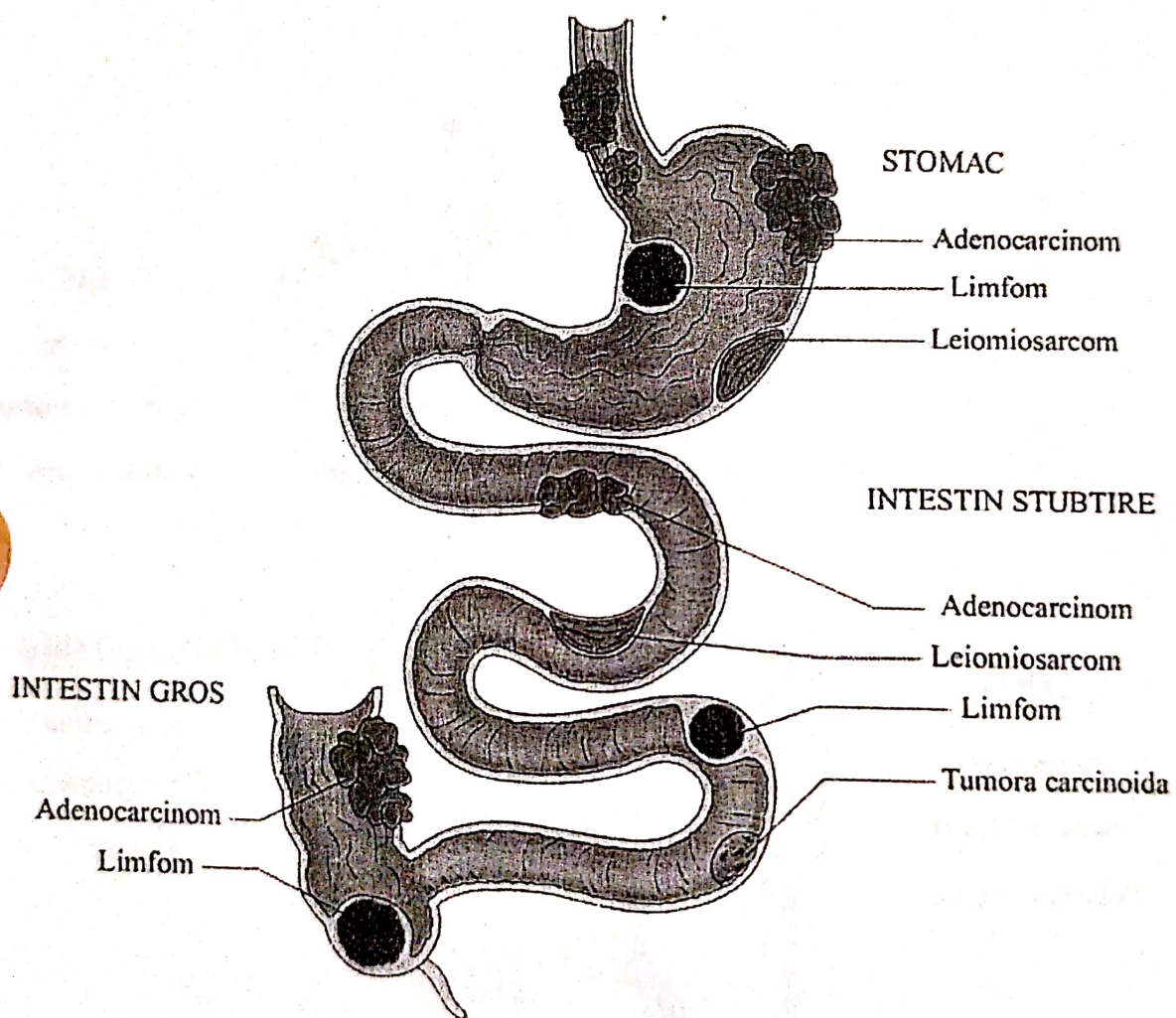
Ig A	Imunoglobulina A
Ig A _i	Imunoglobulina A _i
M.A.L.T.	Mucose associated lymphoid tissue
I.P.S.I.D.	Maladia imunoproliferativă a intestinului de mică intensitate
LMN	Limfom malign non-Hodkin
LMNH	Limfom malign non-Hodkinian
B.I.P.I.S.	Boala imunoproliferativă a intestinului subțire
I.T.L.	Limfom intestinal cu celule T
MC α	Maladia lanțurilor alfa
A.P.U.D.	Amine precursor uptake and decarboxilation
5-HT	5 hidroxitriptamină
5-HIAA	Acid 5 hidroxindolacetic
IBD	Boala inflamatorie a intestinului
RCUH	Rectocolita ulcero-hemoragică
I.S.	Intestin subțire
RtB	Ritmul contracțiilor de bază
CMM	Complexe motorii migratorii

Ilustrațiile sunt adaptate după *Atlante di Endoscopia Gastrointestinale* (Silverstein) și *Insegnamenti di Chirurgia* (Marcozzi) în conformitate cu literatura.

TUMORI BENIGNE GASTRO-INTESTINALE



TUMORI MALIGNI GASTRO-INTESTINALE



CUPRINS

CUVÂNT ÎNAINTE.....	5
ABREVIERI.....	7
CUPRINS.....	11
TUMORILE DE INTESTIN SUBȚIRE.....	15
<u>CAPITOLUL 1.....</u>	<u>17</u>

ETIOPATOGENIA TUMORILOR INTESTINALE

Generalități.....	19
1.1. FACTORII FAVORIZANȚI.....	19
1.1.1. Sindromul imunodeficient.....	19
1.1.2. Maladia celiacă.....	21
1.1.3. Rolul alcoolului și fumatului în apariția adenocarcinomului intestinal.....	23
1.1.4. Bolile inflamatorii ale intestinului subțire.....	23
1.1.5. Boala imunoproliferativă a intestinului subțire, boala lanțurilor α	25
1.2. ALTERĂRI GENETICE SPORADICE ÎN BOALA CROHN.....	26
1.3. TRANSFORMAREA MALIGNĂ A TUMORILOR BENIGNE	27
INTESTINALE.....	
<u>CAPITOLUL 2.....</u>	<u>33</u>

EXPLORAREA IMAGISTICĂ A TUMORILOR INTESTINULUI SUBȚIRE

2.1. ELEMENTE DE ANATOMIE RADIOLOGICĂ.....	35
2.2. METODE DE EXAMINARE IMAGISTICĂ A INTESTINULUI	36
SUBȚIRE.....	
2.2.1. Radiografia abdominală simplă.....	36
2.2.2. Examinarea intestinului subțire cu substanță de contrast.....	36
A. Tranzitul intestinal.....	37
B. Examinarea retrogradă a intestinului subțire.....	40
C. Enterocliza.....	40
2.2.3. Ecografia abdominală.....	44
2.2.4. Examenul computer tomografic.....	48
2.2.5. Imagistică prin rezonanță magnetică.....	50
2.2.6. Arteriografia mezenterică.....	53
2.3. DIAGNOSTICUL IMAGISTIC AL TUMORILOR INTESTINALE.....	56

2.3.1. Tumori benigne.....	56
2.3.1.1. Adenoame.....	56
2.3.1.2. Leiomioame.....	57
2.3.1.3. Lipoame.....	58
2.3.1.4. Tumori neurogene.....	58
2.3.1.5. Hemangioame.....	60
2.3.2. Tumori stromale gastro-intestinale.....	60
2.3.3. Adenocarcinoamele.....	61
2.3.4. Limfom intestinal.....	62
2.3.5. Carcinoid.....	64
2.3.6. Leiomiosarcom.....	66
2.3.7. Metastazele intestinale.....	67
2.3.8. Afectarea intestinală în leucemii.....	68
CAPITOLUL 3.....	71

TUMORILE DUODENULUI

3.1. TUMORILE BENIGNE ALE DUODENULUI ȘI CLASIFICAREA ANATOMO-PATOLOGICĂ.....	73
3.1.1. Tumori epiteliale ale duodenului.....	75
3.1.2. Adenomul duodenal.....	77
3.1.2.1. Polipul adenomatos.....	77
3.1.2.2. Adenomul glandelor Brunner (Brunneroma).....	80
3.1.2.3. Adenomul vilos.....	82
3.1.2.4. Adenomul tubulo-vilos.....	83
TUMORI STROMALE	
3.1.3. Leiomiomul.....	85
3.1.4. Lipomul.....	88
3.1.5. Neurinoamele.....	90
3.1.6. Paraganglionul gangliocitic.....	92
3.2. TUMORILE MALIGNNE ALE DUODENULUI.....	94
Generalități și clasificare.....	94
3.2.1. Adenocarcinomul duodenal.....	95
3.2.2. Leiomiosarcomul.....	100
3.2.3. Limfomul malign non-Hodkin (NHL).....	103
3.2.4. Somatostatonomul duodenal.....	104
3.2.5. Carcinoidul duodenal.....	105
3.2.6. Gastrinomul.....	106
CAPITOLUL 4.....	119

TUMORILE JEJUNO-ILEALE

Generalități.....	120
4.1. DATE DESPRE ANATOMIA ȘI FIZIOLOGIA INTESTINULUI.....	121
4.1.1. Anatomia intestinului subțire.....	121
4.1.2. Fiziologia intestinului.....	126

4.2. TUMORILE JEJUNO-ILEALE.....	130
4.2.1. Tumorile benigne de origine epitelială ale jejun-ileonului.....	130
4.2.1.1. Adenomul tubular (polipul adenomatos).....	130
4.2.1.2. Adenomul vilos.....	133
4.2.1.3. Polipozele intestinale.....	135
4.2.2. Tumorile benigne stromale.....	142
4.2.2.1. Leiomiomul.....	142
4.2.2.2. Fibromul.....	144
4.2.2.3. Neurinoamele intestinale.....	144
4.2.2.4. Lipomul.....	147
4.2.3. Tumori vasculare benigne.....	149
4.2.4. Limfangiomul.....	151
4.2.5. Tumori chistice ale intestinului subțire.....	151
4.2.5.1. Enterohistoamele.....	151
4.2.5.2. Pneumatoza chistică a intestinului subțire.....	152
4.2.6. Pseudotumori.....	154
4.2.6.1. Endometrioza.....	154
4.2.6.2. Pseudotumori helmintice.....	155
4.3. TUMORILE MALIGNE JEJUNO-ILEALE.....	156
4.3.1. Tumori epiteliale.....	156
4.3.1.1. Adenocarcinomul intestinal.....	156
4.3.2. Tumori stromale maligne.....	161
4.3.2.1. Leiomiosarcomul.....	161
4.3.2.2. Limfomul malign non-Hodkin al intestinului.....	165
4.3.2.3. Limfom non-Hodkin cu celule B.....	165
4.3.2.3.1. Limfomul de tip occidental.....	166
4.3.2.3.2. LMNH cu grad redus de malignitate.....	167
4.3.2.3.3. LMNH cu grad înalt de malignitate.....	168
4.3.2.3.4. LMNH de tip mediteranean.....	173
4.3.2.3.5. Limfoame cu originea în celulele mantalei (MCL).....	176
4.3.2.4. Limfoamele Burkitt.....	176
4.3.2.5. Limfomul Burkitt-like.....	177
4.3.2.6. Limfom malign non-Hodkin cu celule T (ITL).....	177
4.3.2.6.1. LMNH cu celule T asociat cu enteropatia gluteinică.....	178
4.3.2.6.2. LMNH digestiv cu eozinofilie.....	179
CAPITOLUL 5.....	181

TUMORILE NEUROENDOCRINE ALE TUBULUI DIGESTIV

5.1. GENERALITĂȚI.....	183
5.2. TUMORI CARCINOIDE BENIGNE.....	185
5.3. TUMORI CARCINOIDE MALIGNE. SINDROMUL CARCINOID.....	189
5.4. TUMORILE NEUROGENE MALIGNE.....	195
5.5. TUMORI VASCULARE MALIGNE.....	196
5.6. TUMORILE METASTATICE ALE INTESTINULUI SUBȚIRE.....	197
INDEX ALFABETIC.....	214

TUMORILE DE INTESTIN SUBȚIRE

Patologia tumorală a intestinului subțire reprezintă o problemă delicată, explicată prin raritatea tumorilor, necunoașterea patogeniei lor și a tabloului necaracteristic care determină un diagnostic tardiv, în practica curentă depistarea unei tumori intestinale este rareori posibilă deoarece semnele clinice sunt ignorate, deși sunt sugestive: dureri abdominale, hemoragii manifeste sau oculte, tulburări de tranzit sau ocluzii intestinale care sunt atribuite altor afecțiuni gastro-intestinale sau colice.

Un studiu efectuat cu privire la precocitatea diagnosticului (Maglinte) arată că 23% au fost identificați rapid prin examen clinic și confirmat prin explorări paraclinice. Acești pacienți au fost diagnosticați în primele 2 luni de la apariția semnelor comparativ cu 77% care au avut o întârziere de 13 luni. De aceea în momentul diagnosticului majoritatea cancerelor intestinale prezintă metastaze, astfel că tratamentul a fost pur paleativ.

Singura posibilitate practică pentru ameliorarea prognosticului acestor boli este diagnosticul precoce, eventualitate prin care tratamentul actual complex chirurgical, radio și chimioterapie poate îmbunătăți rata supraviețuirii. De aici, concluzia unei strategii diagnostice mai agresive, deoarece terapia empirică a unor semne funcționale (durere, greață, vărsătură, etc.) nu poate fi utilizată la infinit. Este necesar deci monitorizarea pacientului cu suspiciuni tumorale intestinale, precum și o strânsă cooperare între gastroenterolog, radiolog și chirurg.

Prima descriere a unei tumori intestinale a fost făcută de Starr și Dockerty în 1655, iar primul caz de carcinom primitiv al duodenului a fost comunicat de Hamburger în 1746 (28) urmat la scurt timp Morgani. Au urmat apoi numeroase comunicări de existența unor tumori benigne sau maligne ale intestinului (Cruvellier, Flexner, etc.), dar statistica anterioară este redusă. Heurtraux realizează în 1899 o comunicare a neoplaziilor publicate în literatură analizând datele despre această problemă. Concluzia este că, experiența clinică și terapeutică este limitată astfel că datele cu caracter general sunt practic imposibile.

Perfecționarea în ultimele decenii a mijloacelor de explorare a schimbat radical problema. Introducerea arteriografiei, a endoscopiei (push endoscopy, sonda endoscopy), enteroclizisul, pentru tumorile sub unghiul duodenojejunal, a permis identificarea și diagnosticul mult mai precoce, având drept urmare o îmbunătățire a rezultatelor terapeutice.

Ca urmare incidența tumorilor intestinale a crescut. Statistica Societății

Americane a Cancerului (The American Cancer Society) indică un număr de 2700 de noi cazuri în SUA cu o distribuție aproape egală la ambele sexe (Sebiston). La noi în țară au fost publicate cazuri de către Lazăr, Chifan, Stanciu, Pleșa, Angelescu, Il. Popescu, etc., dar experiența lor este redusă datorită numărului mic de pacienți. Cu toate că intestinul subțire reprezintă 75% din lungimea și peste 90% din suprafața tubului digestiv incidența tumorilor la acest nivel este de 1% pentru tumorile maligne și 2-5% pentru cele benigne.

Acest fenomen este explicat prin existența unui complex de factori care au intervenit în protejarea intestinului(14, 31, 32):

- descuamarea și înlocuirea rapidă a celulelor mucoasei intestinale (1gr, la fiecare 16 minute) împiedicând astfel dezvoltarea tumorilor;
- contactul scurt al mucoasei cu substanțele cancerigene sau cu unele produse de degradare bacteriană; prin spălarea acestora de către chimul intestinal;
- dezvoltarea locală a unui bun sistem imun indus de Ig A;
- pH-ul alcalin al intestinului subțire care constituie un factor protector. Observațiile clinice au stabilit o mai mare frecvență a tumorilor intestinale în zonele acide ale intestinului (duoden,etc.) (Pleșa);
- transportul rapid și spălarea criptelor intestinale de către chim, împiedică contactul prelungit cu substanțele cancerigene sau cu produșii de degradare bacteriană;
- popularea bacteriană mai redusă în intestinul subțire poate determina o transformare mai limitată a acizilor biliari de către microorganismele anaerobe în carcinogeni potențiali (22);
- benzpirenul este transformat într-un produs mai puțin toxic de către benzpirenhidroxilază (27) care se găsește în cantități mai mari în intestinul subțire;
- țesutul limfoid al intestinului joacă probabil un rol protector care nu poate fi neglijat.

Există încă numeroase probleme care nu au fost elucidate mai ales în ceea ce privește dezvoltarea altor tumori.

CAPITOLUL 1

ETIOPATOGENIA TUMORILOR INTESTINALE

1. FACTORII FAVORIZANȚI

2. ALTERĂRI GENETICE SPORADICE ÎN BOALA CROHN

3. TRANSFORMAREA MALIGNĂ A TUMORILOR BENIGNE INTESTINALE

◆ ◆ ◆

1.

ETIOPATOGENIA TUMORILOR INTESTINALE

Etiologia tumorilor intestinale este necunoscută ca de altfel a tuturor tumorilor digestive. Nu s-au pus în evidență agenți etiologici cu acțiuni proliferative (toxici, chimici, alimentari) la nivelul intestinului (1, 4, 11, 20). Cu toate acestea proliferarea unor elemente are loc. Se consideră că unele substanțe exogene cu acțiune în carginogeneză pot determina tumori mai ales în zonele unde există un contact prelungit între mucoasa intestinală și acestea.

Cercetările cu privire la modul de acțiune a acestor substanțe au determinat o mai bună înțelegere a mecanismelor lor de acțiune. Substanțe ca dimetilhidrazina au fost folosite pentru inducerea experimentală a tumorilor intestinale care a permis un studiu histopatologic detaliat asupra etapelor de transformare a structurilor intestinale în tumori maligne (28). Pentru apariția neoplaziilor intestinale este necesară expunerea directă a mucoasei la aceste substanțe și de existența unor anumiți factori favorizanți: boli genetice, inflamatorii, imunosupresie și condiții patologice asociate.

1.1. FACTORI FAVORIZANȚI

1.1.1. SINDROMUL IMUNODEFICIENT

Lamina propria a tractusului intestinal conține numeroase limfocite și celule sanghine. Unele dintre aceste celule sintetizează și secretă Ig A care este rezistentă la acțiunea microorganismelor și are rol protector al suprafeței mucoasei de acțiunea invazivă a bacteriilor și substanțelor chimice, unele cu proprietăți cancerigene. Mucoasa intestinală conține cea mai bogată acumulare de celule limfocite B și T, plasmocite, precum și celule accesorii. Celulele imunologic competente sunt foarte bine reprezentate și protejează mucoasa și organismul de invazia continuă, pe

cale orală, a numeroșilor antigeni bacterieni, virali și parazitari cu acțiune agresivă (29).

Intestinul subțire secretă o cantitate importantă de imunoglobuline Ig A fiind mai mare decât secreția totală zilnică. În secrețiile mucoasei intestinale și colonice, subclasa Ig A₂ este mai concentrată decât în ser și rezistă mai bine la acțiunea proteolitică a enzimelor endoluminale. Rezultă că Ig A reprezintă un factor protector principal la nivelul mucoasei intestinale.

Studiile clinice și imunologice au constatat un risc crescut de apariție a neoplasmelor intestinale la bolnavii cu deficit imun caracterizat printr-o scădere importantă a secreției și excreției de Ig A, întâlnită mai ales în hipogamaglobulinemiile și agamaglobulinemiile de cauze diverse.

Flora intestinală poate participa la procesul de carcinogeneză datorită activității metabolice diferite, putând genera substanțe carcinogene sau pro carcinogene (30). Unele bacterii (*E. coli*, *Strept. fecalis*, *bacterioides*, etc.) au acțiune carcinogenă ca urmare a existenței nitrozaminelor. Bacteriile menționate au acțiune nitratoreductazică cu implicare în geneza nitrozaminelor. Fenomenul are loc la nivelul stomacului interesând atât aminele alimentare cât și acizii biliari și unele medicamente (33, 36, 71) similare cu acizii biliari, în asemenea cazuri acțiunea directă a nitrozaminelor asupra mucoasei intestinale printr-un fenomen de translocare localizându-se la nivelul laminei propria, împreună cu bacteriile producătoare putând determina infecții generale, precum și scăderea stării imunologice a mucoasei, instalându-se *imunosupresia*, stare ce facilitează dezvoltarea leziunilor proliferative (37).

Procesul de proliferare malignă indus de substanțele cancerigene antrenează multiple faze ale procesului imun și induce diminuarea capacității de apărare față de antigenele germenilor intestinali. Aceasta explică prezența infecțiilor bacteriene și instalarea unui *status imunodepresiv* (deficient) pe linia imunității umorale (hipo sau agamaglobulinemie) sau printr-un deficit cogenital al celulelor limfocitare T. Acești bolnavi fac cancer în proporție importantă, cu evoluție de regulă gravă (26, 18, 30). Se constată în aceste cazuri o *hiperplazie limfoidă* a intestinului subțire cunoscută sub numele de *polipi limfoizi hiperplastici* care afectează de regulă ileonul terminal și rectul (28).

Mecanismul intim prin care se produce acest fenomen nu este bine cunoscut. Se presupune totuși că acțiunea directă a nitrozaminelor asupra mucoasei intestinale determină scăderea mijloacelor de apărare locală facilitând dezvoltarea leziunilor *displazic proliferative* cu grad ridicat de transformare malignă. Este vorba de limfoame cu localizare intestinală, tumori mult mai rare decât adenocarcinoamele și descrise prima dată de către Kahn și col. în 1974 (53).

Isaacson și col. (22) au emis ipoteza că limfoamele intestinale provin din țesutul limfoid asociat mucoasei (mucosa associated lymphoid tissue -

MALT) bine reprezentat la nivelul plăcilor Payer care se află în contact direct cu antigenele și substanțele cancerigene ce provin din mediul extern (39). Ca urmare limfoamele MALT sunt neoplazii cu celule B, care apar la nivelul mucoasei intestinale, precum și în sedii extraganglionare; Isaacson și col. în 1994 au constatat caracteristici comune între limfoamele intestinale și plăcile Payer (55).

Incidența tumorilor intestinale este greu de apreciat datorită numărului mic de cazuri comunicate în literatură precum și dificultăților de încadrare și mai ales de diagnostic.

Limfoamele non-Hodgkin iau naștere din ganglionii limfatici și din țesuturile limfactice din alte organe cum este și intestinul. Incidența limfoamelor extraganglionare (intestinale) variază : 1 la 100000 locuitori în Thailanda și 3 la 100000 de locuitori în Franța și Kuweit. Raportul bărbați-femei este de 1,5/1 și variază cu fiecare localizare.

Se admite că stimularea antigenică cronică a celulelor B intestinale determină o hiperplazie foliculară evidentă. Există dovezi sigure care susțin că apariția limfoamele intestinale non-Hodgkin este strâns legată de prezența unor procese inflamatorii cronice locale care crește rata de diviziune celulară a limfocitelor ca și dezvoltarea unor *clone maligne* care ar explica și apariția unor tumori intestinale de natură epitelială (adenocarcinom). Vasilescu susține că procentajul limfoamelor non-Hodkiniene se situează între 20-35% ca localizare în special la stomac și intestin (39).

1.1.2. BOALA CELIACĂ

Este o enteropatie gluteinică caracterizată prin intoleranța la gluten și proteinele înrudite conținute în unele cereale, care determină un răspuns imun anormal la persoanele genetic susceptibile de a face boala. Aceasta este caracterizată prin apariția unui *sindrom de malabsorbție* asociat cu atrofia vilozităților mucoasei intestinale, fenomen care se modifică atunci când se instituie un regim fără gluten și se reactivează când glutenul este reintrodus. În evoluția acestei maladii pot să se dezvolte tumori (limfoame sau adenocarcinoame) ca urmare a existenței unor factori de risc care sunt reprezentați de: 1) nerespectarea regimului alimentar fără gluten; 2) evoluția îndelungată a bolii (peste 20-30 ani); 3) predominanța apariției bolii la sexul masculin (54). Pericolul apariției acestor tumori la bolnavii cu enteropatie gluteinică este de 2-3 ori mai mare decât la populația obișnuită, iar în cazul când din alimentație se suprimă glutenul frecvența nu este mai mare ca la populația generală (Fig. 1).

S-au emis numeroase supoziții referitoare la etiopatogenia limfoamelor și carcinoamelor ce apar în boala celiacă. Pentru limfoame s-a stabilit că instalarea unei atrofii splenice și ganglionare ca și atrofia vilozităților mucoasei intestinale din cursul evoluției bolii celiace ar constitui stări de

pre malignitate care ar facilita dezvoltarea neoplaziilor. Creșterea concentrației de Ig A la un bolnav sub regim strict fără gluten, precum și modificările histologice ale vilozităților ar facilita apariția limfoamelor. Se dezvoltă de obicei limfoame cu celule T, pe care Holmes le asociază enteropatiei (54,55).

Localizarea acestora este de regulă jejunală, deoarece la acest nivel se manifestă cu predilecție maladia celiacă. Modificările anatomo-patologice ale mucoasei intestinale prezintă numeroase tipuri lezionale cu posibilitate de progresie în stadii succesive dependente de un mecanism imun mediat celular (30,33). Nu există o concordanță între substratul lezional al enteropatiei celiace și manifestările clinice cu evoluție latentă și care se evidențiază prin prezența unui *limfom* sau adenocarcinom. Se pare că leziunile de tip 3b din clasificarea Marsh, *manifestată prin leziuni displazice și atrofie de mucoasă vilozitară*, dar cu creșterea mitozelor celulare, precum și existența unui proces inflamator cronic se asociază cu *carcinomul*.

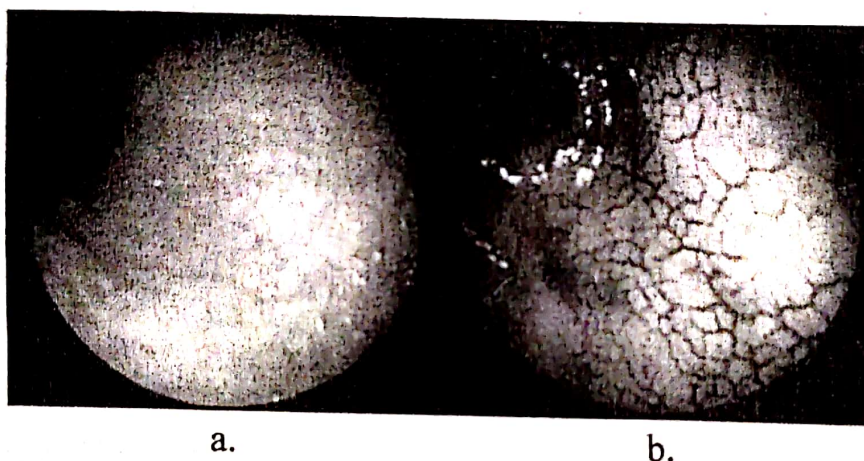


Fig. 1. Maladie celiacă (130): a) atrofie completă a vilozităților, b) aspect caracteristic de mozaic.

Tulburările de permeabilitate ale mucoasei intestinale determinate de boală ar permite absorbția substanțelor cancerigene și ar explica asocierea cu cancerul. Studiile lui Johnston și col.(46) efectuate pe 138 de bolnavi au demonstrat prezența hiperplaziei și atrofiei vilozităților intestinale în toate cazurile, din care 50% erau limfoame, iar restul adenocarcinoame. Aceste observații atestă posibilitatea asocierilor lezionale din boala celiacă cu cancerul și limfomul intestinal. Aceleași studii precizează că această asociere este greu de apreciat întrucât bolnavii diagnosticați inițial cu boală celiacă aveau de fapt limfom intestinal. De aici necesitatea ca bolnavii cu enteropatie gluteinică să fie supravegheați mai ales după suprimarea alimentelor cu gluten, când fenomenele digestive ar trebui să se amelioreze; constatarea creșterii nejustificate a Ig A, asociată cu tulburări digestive manifestate clinic (durere, sângerare, etc.) atestă cu siguranță existența unei tumori. Wahab și col. (43) pe un studiu recent asupra evoluției leziunilor histologice din boala celiacă arată că acestea se datoresc unui proces

imunologic celular T care determină o schimbare dramatică a acestora. Studiul a avut drept scop *identificarea și validarea leziunilor histologice* din enteropatia gluteinică, stabilind că enterita limfocitară cu hiperplazie și atrofie subtotală sau totală a vilozităților (Marsh 3) induce leziuni *pre sau maligne* ale celulelor T aberante în mucoasa intestinală și posibilitatea asocierii enteropatiei celiace cu adenocarcinomul (40). Deși s-au făcut numeroase studii asupra asocierii cancerului cu enteropatia gluteinică nu s-au precizat etapele de transformare malignă a unor leziuni specifice bolii celiace, explicată prin dificultatea de explorare anatomică și histologică a intestinului.-

Huang Q și col. (58) descrie un limfom la persoanele cu HIV ce apare sub aspectul unei forme difuze fără a exista o masă tumorală evidentă care se asociază frecvent cu sarcomul Kaposi - asociere între hipervirus și hipervirusul uman 8 (KSHV/HHV 8).

1.1.3. ROLUL ALCOOLULUI ȘI FUMATULUI ÎN APARIȚIA ADENOCARCINOMULUI INTESTINAL

Problema este cunoscută de multă vreme dar nu a putut fi demonstrată obiectiv. Actualmente ideea este reluată insistându-se pe posibilitatea apariției cancerului intestinal datorită acțiunii cancerigene a alcoolului. Karlev și col. (50) au efectuat un studiu european multicentric pe un număr de 140 de pacienți din care au fost excluși 47 (33%) datorită prezenței unor tumori cu localizare gastrică și duodenală sau a unor metastaze, 70 de cazuri din 90 au fost studiate minuțios și s-a constatat că ingestia unei mari cantități de alcool pe zi (mai mult de 24 gr./24h) bere sau diverse forme de băuturi spirtoase s-au asociat cu adenocarcinomul de intestin. Nu s-a remarcat prezența de tumori la consumatorii de vin deoarece acesta conține componente protectoare ce contrabalansează efectul carcinogenic al alcoolului, în consecință consumul de alcool constituie un factor de risc, favorizând apariția adenocarcinomului.

Tutunul și fumatul se pare că nu au nici o legătură cu apariția acestor tumori (40, 49).

1.1.4. BOLILE INFLAMATORII ALE INTESTINULUI SUBȚIRE

Pacienții cu boli inflamatorii ale intestinului (IBD) au risc crescut de a face cancer gastrointestinal. Din cauza relativei rarități a IBD în rândurile populației generale este dificil de a cuantifica acest risc. Totuși în ultimele decade s-au acumulat numeroase dovezi privind relația dintre bolile inflamatorii ale intestinului subțire și neoplasm.

Se admite astăzi, posibilitatea de transformare malignă a enterocolitei ulcerative, R.C.U.H., bolii Crohn, etc. Pentru a diminua acest risc este necesar a se efectua atât programe de chirurgie profilactică, cât și programe de screening endoscopic. Din nefericire datorită dificultăților de diagnostic și în absența unei strategii coerente, metodele nu sunt bine definite (63, 67).

Dintre toate bolile inflamatorii ale intestinului, cea mai discutată și care explică oarecum numărul mare de tumori maligne este *maladia Crohn*. Relația dintre neoplasmul gastro-intestinal și *maladia Crohn* rămâne în discuție deși numeroase cazuri de carcinom au fost raportate în ultimii 10 ani. Primul caz de cancer colic apărut la un bolnav cu boală Crohn a fost descris de Waren și Somers în 1948 (citată de 70), iar primul carcinom intestinal a fost publicat de Ginsburg (69). Din analiza datelor din literatură s-a stabilit că apariția cancerului pe boală Crohn (carcinomul Crohn) este o realitate și nu o coincidență a 2 boli la același bolnav. Studiile histologice efectuate de Pierccechi, Karlev (67, 68) au demonstrat prezența de *displazii severe* și *metaplazii* ale mucoasei intestinale în jurul neoplasmelor operate (Fig. 2). De aici s-a stabilit că leziunea inițială este displazia mucoasei ce apare la o boală Crohn cu evoluție îndelungată (5-15 ani).

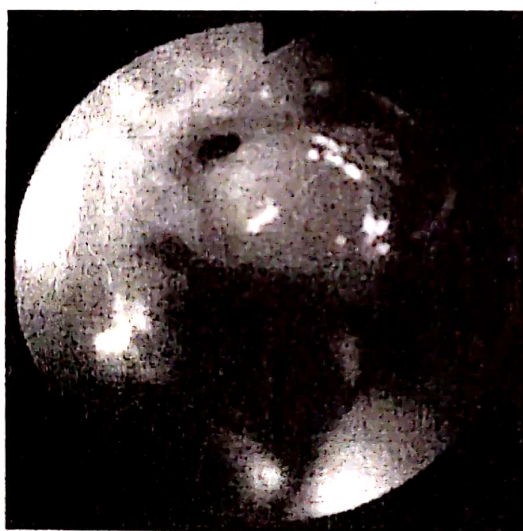


Fig. 2. Maladie Crohn postbulbară cu fenomene de stenoză (130)

Displazia afectează numeroase tipuri de celule, leziuni ce sunt asemănătoare cu cele din colitele ulcerative, determinând metaplazie și apoi cancer intestinal. Aceste fenomene au loc datorită distrugerii mijloacelor de protecție ale mucoasei de către boala Crohn, facilitând prin aceasta, acțiunea bacteriilor intestinale ce determină modificările structurale ale intestinului. Adenocarcinomul Crohn se dezvoltă de regulă pe intestinul terminal cu precădere pe ileonul terminal sau ansele excluse (65). By-passul intestinal poate facilita apariția cancerelor (71) pe boală Crohn, deoarece la acest nivel staza cu multiplicarea bacteriilor ar distruge mijloacele locale de apărare și au efect carcinogenetic. Mai mult ansa disfuncțională permite evoluția în continuare a boli Crohn facilitând displazia și apariția cancerului. Rodriguez

R. și col. efectuând un studiu pe 100 de cazuri de carcinom Crohn, precizează leziunile de tranziție locală de la enterocolită la displazie-metaplasie-carcinom.

Incidența adenocarcinomului de intestin subțire nu depășește 0,3% la 100000, dar poate ajunge la 5,13% în populația afectată de boală. Deși neoplasmale intestinale par mai reduse ca număr, în realitate sunt mai frecvente deoarece dificultatea de diagnostic și de explorare întârzie descoperirea lor. Bolnavii sunt operați pentru o complicație: ocluzie, stenoză, fistule, la care deseori anatomopatologul descoperă un carcinom.

Supraviețuirea bolnavilor cu carcinom Crohn este mult diminuată datorită precizării tardive a diagnosticului, și mai scurtă decât a neoplasmelor intestinale fără boală Crohn. Dificultatea de precizare se datorează simptomelor comune, atât a maladiei cu carcinomul, cât și posibilității reduse de explorare imagistică a intestinului. De fapt diagnosticul de certitudine este dat de examenul histologic.

1.1.5. BOALA IMUNOPROLIFERATIVĂ A INTESTINULUI SUBȚIRE, BOALA LANȚURILOR ALFA

Cunoscută și sub numele de limfom mediteranean, este caracterizată de o infiltrație difuză malignă a intestinului fără zone de mucoasă normală. Boala lanțurilor grele este reprezentată de o proteină alfa pusă în evidență în 2/3 din cazuri în serul și suc duodenal al bolnavilor cu limfom primitiv al intestinului. Există în aceste cazuri un infiltrat limfoplasmocitar asociat cu atrofia vilozităților. Boala apare între 20 și 40 de ani cu precădere la indivizii din bazinul mediteranean. Din punct de vedere epidemiologic aceștia fac boala datorită condițiilor sociale și economice defavorabile ca și existența unor condiții de mediu dominat de infecții și parazitoze (implicarea enterotoxinei vibrionului holerei) (30). Existența infecției atestă rezultatele favorabile obținute prin antibioterapie care facilitează regresia modificărilor anatomice intestinale astfel încât transformarea malignă este oprită (28).

În ultimul timp s-a descris boala imunoproliferativă a intestinului subțire fără boala lanțurilor alfa. Pe 23 de cazuri, *Cammon și col.* arată că trăsătura caracteristică patologică a bolii imunoproliferative este infiltrația difuză limfoidă prezentă în mucoasa și submucoasa celei mai mari părți a intestinului subțire. Acestea sunt compuse din leziuni diminuate sau intermediare de proliferări limfoide maligne asociate în 19 cazuri cu leziuni foliculare benigne. Leziunile foliculare sunt înconjurate de procese limfomatoase. Ca urmare a acestui studiu s-a emis ipoteza că boala imunoproliferativă nesecretoare a intestinului subțire poate rezulta ca urmare a proliferării celulelor B perifoliculare. În perioada inițială celulele sunt

returnate în circulație de unde dezvoltă proprietăți infiltrative și extensive. Pentru a demonstra aceste modificări sunt necesare studii de histochimie, eventual de a preciza etiologia și de a releva rolul *foliculilor hiperplastici* precum și relația cu boala lanțurilor alfa (72).

1.2. ALTERĂRI GENETICE SPORADICE ÎN BOALA CROHN

Rashid și col. (68) au studiat modificările genetice sporadice. În boala Crohn și au constatat că există mutații a c-k-ras, prezentă în 18% din cazuri fără existența adenoamelor, 43% din cazuri asociate cu carcinomul Crohn, 14% din cazuri prezentau displazii de diferite forme. S-a remarcat de asemenea o diminuare a genei p53 și o scădere a alelelor 5q și 18q. Aceste modificări cu acumulare de c-k-ras și alterarea genei p53 au un rol important în carcinogeneza intestinului subțire. În afară de aceste eventualități *există afecțiuni cu transmitere ereditară*, a căror trăsătură esențială este apariția de tumori la nivelul intestinului subțire: sindromul Peutz-Jeghers, sindromul Gardner, sindromul Cronkite-Canada, polipoza jejunală, etc.

Caracterul atipic al acestor boli nu poate fi incriminat întotdeauna în determinismul cancerului intestinal.

În *sindromul Peutz-Jeghers*, polipii sunt distribuiți în special în intestinul subțire, dar pot exista și pe stomac, duoden, colon sau chiar extradigestiv. Caracterul genetic face boala să aibă o transmitere autozomal dominantă, deci caracter ereditar. Polipii hamartomatoși nu au potențial malign evident. Totuși pacienții pot dezvolta un carcinom. Apariția acestuia ar fi favorizată de existența concomitentă a polipilor adenomatoși (28) sau de transformarea adenomatoasă a polipilor hamartomatoși. Existența lentiginozei cutaneo-mucoase constituie un caracter esențial și permite diagnosticul clinic cu ușurință.

Sindromul Gardner caracterizat prin: polipoză colică + osteoame mandibulare + tumori desmoide și cu apariția uneori de tumori intestinale cu evoluție malignă.

Sindromul Cronkite-Canada - este un sindrom rar de polipoză gastro-intestinală generalizată asociat cu modificări ale dermului: alopecie, onicodistrofie și hiperpigmentație. Evoluția este progresivă cu posibilitatea de transformare a polipilor, motiv pentru care prognosticul este rezervat.

Sindromul Carter-Hughes remarcat printr-o polipoza intestinului și colonului cu posibilități evolutive de malignizare.

Polipoză juvenilă este o formă rară, considerată o formă patologică localizată de regulă pe colon și rect, dar 2/3 din cazuri pot avea și alte localizări, mai ales pe intestinul subțire.

Există și alte boli genetice, mai puțin cunoscute și rar implicate în apariția cancerului și limfomului intestinal.

1.3. TRANSFORMAREA MALIGNĂ A TUMORILOR BENIGNE INTESTINALE

Este o problemă mult discutată iar studiile publicate în literatură au precizat că adenoamele intestinale se malignizează frecvent mai ales în porțiunea distală a acestuia. Cercetările au demonstrat următorul fapt: cu cât adenomul este mai mare cu atât posibilitățile de transformare malignă cresc.

Perzin și Bridge au descris pe 51 de bolnavi cu adenoame intestinale coexistența în 65 % cu carcinoame intestinale. În această analiză autorii au constatat că țesutul adenomatos rezidual era prezent în 80% în adenocarcinoamele duodenale. La pacienții cu polipoză adenomatoasă familială și cu carcinoame duodenale, 84% aveau țesut adenomatos în timp ce 35% din 180 de pacienți cu adenomatoză sporadică aveau carcinomatoză în 30%. Un studiu efectuat pe pacienții cu polipoză familială care au suportat o colectomie și la care s-au făcut biopsii din mucoasa ileală au arătat leziuni displazice aberante care pot dezvolta ulterior neoplasme de intestin subțire.

Histologic adenoamele intestinului sunt similare adenoamelor colonice care pot avea o structură vilooasă sau tubulovilooasă (30) ce conțin celule cu displazie variabilă.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Angelescu N., Popescu A. - *Considerații pe marginea unui caz de leiomiom sarcom al intestinului subțire cu evoluție intradiverticulară*, Chirurgia 1981, 30, 469-473.
2. Angelescu N. - *Tumori maligne ale intestinului subțire în Actualități în chirurgie* sub redacția C. Constantinescu, Ed. Medicală București 1989.
3. Angelescu N. - *Neoplasm duodenal primitiv*, Chirurgia 1980, 29, 387-393.
4. Aubert M., Pissas A., Dupre A. et al - *Schwanome du deuxieme duodenum*, I. Chir (Paris) 1978, 115, 219-224.
5. Archabault T., Palan D. - *Syndrom carcinoid*, Rev. Franc. Gastr. 1992, 8, 37-52.
6. Barcaly MC, Schanpav V. - *Malignant tumours of the small intestine*, Cancer 1983, 51, 878-881.
7. Beajou M., Singh AK, Wiesses A. et al - *Beeny jejunal leiomyoma a new approach*, American Journal of Gastroenterology, 1995, 1, 90, 131-133.
8. Burlui D., Brandalexe L., Borcescu T. - *Carcinoidul intestinal*, Chirurgia București, 1981, 30, 6, 463-467.
9. Cagetti M., Nicolosi A., Meren A. - *Leiomyosarcome duodenal avec metastase hepaticue stg. traite radicalment*, Ann Chir. 1981, 35, 854-856.
10. Creutzfeld W., Stockman F. - *Carcinosis and carcinoid syndrom*, American Journal of Medicine, 1987, 82(supl. 58), 4-16.
11. Chow I.S., Chen C.C., Ahsan H. et al - *A population*
12. Citato L.M., Gonzales P., etc. - *Polypoid adenomas of Brenen gland*, Irch. Surg. 1973, 106, 667-668.
13. Colten Fh., Zweig S. /., Talhis A. - *Paraganglioneurinoma of the duodenum*, American Journal of Gastroenterology 1982, 75, 197-203.
14. Collier T.E., Turowski P., Diamond D.L. - *Small intestinal adenocarcinoma -complicating regional enteritis*, Cancer 1985, 55.
15. Coperman M., Clausenn K.P. - *Villos adenoma of the duodenum*, Gastroenterology 1978, 74, 1295-1297.
16. Diaco D.S., Hajarisabech H., Muller C.R. e. so. - *Treatment of metastatic carcinoid tumor using multimodelty therapy of octreoid intestinal chemotherapy and hepatic arterial chemoembolization*, American Journal of Surgery 1995 May, 169(6), 523-8.
17. Denmie V., Jones Jr., John Skribber, Bemand Leorin - *Adenocarcinoma and other small intestinal neoplasme, including benign tumors*, Si Gastrointestinal and Liver Disease 6th ed. 1998, cap. 112 W. Sanders Comp. Philadelphia.
18. Diebeid I. - *Tissu limphoide normal e limphom malign primitif de tractus gastrointestinal*, Ais. Gastroenterology and Hepatology 1991, 27, 31-35.
19. Dumitrașcu D.I. - *Tumorile intestinului subțire*, Tratat de Gastroenterologie clinică sub redacția M. Grigorescu, Editura Tehnică București 1996.
20. Gheorghescu D., Rebegea D. - *Intestinul subțire*, Ed. Medicală

București 1975.

21. Gheorghescu D., Diaconescu M., Bricescu L. - *Gastroenterologie clinică*, Ed. Militară București 1982, 264-270.
22. Issacson P.G., Spencer J. and all - *Classifyng primary gut limphomas*, Lancet, 19881148-1149.
23. Kvois K. Lany - *Gastrointestinal carcinoid tumors and the malignat carcinoid syndrom*, Gastrintestinal and liver disease, WB Sanders Comp. 6th ed. 1988, cap. 110, 1831-1843.
24. Lucian Miron, Ingrith Miron - *Oncologie clinică*, Ed. Ego, Iași 2001.
25. Matsuo S., Eto T., Tsunoda T. - *Small bowel tumors, an analysis o ftumor lesion, benign and malignant neoplasma*, European Journal of Surgical Oncology, 1994, 20(1), 47-51.
26. Seroner F., Do/7 G., Brinkenfeld S. et all - *Primary neoplasma of the small bowel*, Journal of Surgical Oncology, 1992, 49(1), 29-34.
27. Străin Radu - *Tumorile intestinului subțire*, Tratat de Gastroenterologie sub redacția Grigorescu M., vol. L, 763-799, Ed. Medicală Națională București, 2001.
28. Popescu I., Șerbănescu Măria - *Tumorile intestinului subțire*, Ed. Medicală Bcurești 1988.
29. Dejica Dan - *Sistemul imun al mucoasei intestinale*, Tratat de Gastroenterologie sub redacția Grigorescu M., Ed. Medicală Națională 2001, 57-585.
30. Grigorescu M. - *Tratat de Gastroenterologie Clinică*, vol. I, Editura Medicală Națională București 2001, 577-585.
31. Raibaud P., Dieduzeem R., Tanesede C. - *L'effet de barriere dans le tube digestif: moyens de defence de l'hâte contre les bacteries exogenes*, Med. Mal. Inf. 1977,7, 130-134.
32. Amstrong B., Doll R. - *Environmental factors and cancer incidence and mortality in deferent countries with special refence to dietary practices*, International Journal of Cancer 1995, 617-631. (66)
33. Wynder El., Redly Bs. - *Metabolic epidemiology of colorectal cancer*, Cancer 1974,34, 801-806.(63)
34. Lijinschy W. - *Nitrosamines and nirtrosamides in the etiology of gastrointestinal cancer*, 1977, 40, 2446-2458.(68)
35. Burkitt DP. - *Epidemiology of cancer of the colon and rectum*, Cancer 1971, 28, 3-11.(71)
36. Dumitrașcu D., Grigorescu M. - *Intoleranțe și agresiuni intestinale*, Ed. Medicală 1984, 414-443.
37. Wells CI., Madans M.A., Simonsk L - *Proposed mecanism for the translocation of intestinal bacteria*, Rev. Infect Ais. 1988, 10,958-970.
38. Păun R., Ursea N. și col. - *Terapia imunosupresivă*, Ed. Medicală București 1972.
39. Vasilescu C. - *Limfomul gastric primitiv*, Ed. Medicală București 2002.
40. Abrahams N.A., Halversa A., Fazio V. Waro et all - *Adenocarcinoma of the small bowel: a study of 37 casis with emphasis on histologic prognostic factors*, Diseases of the colon and rectum, November 2002, 1496-1502.
41. Green PH, Jabri B. - *Celiac disease and other precursors to small bowel malignancy*, Gastroenterology Clinics of North America 2002, 31(2), 626-

literature, *Gastroenterology* 1982, April, 82(4), 783-789.

60. Simpson S., Traube J., Riddel R.H. - *The histologic apparence of dysplazia (precarcinomatoses change) in Crohn 's disease of the small large intestine*, *Gastroenterology* 1981, sept., 492-501.

61. Abrahams N. H., Halverson A., Fazio V. W. et all - *Adenocarcinoma of the small bowel: a study of 87 cases with emphasis and histologic prognostic factor*, *Disease of colon-rectum* nov. 2002, 45(11), 149.

62. Cristodolon D., Scopeliton A.S. and all - *Small bowel adenocarcinoma presenting as a first manifestation of Crohn 's disease; raport of case and literature review*, *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* , jul. 2002, 14(7), 805-810.

63. Katanagi H., Kon H., Uda M., Ho M., Koyama K - *Adenocarcinoma at the site of ilioanal anastomosis in Crohn 's disease: raport of case*.

64. Rodriguez Ramas C., Guillen P. andso- *Smallintestin adenocarcinoma with Crohn 's disease*, *Revista Espaniola Eferm Diagnostica*, 1997, apr.,89(4), 321-326.

65. Chen C.C., NeugutAJ., Roterdam H. - *Risk factor for adenocarcinomas and malignant carcinoides of the small intestine: preliminary findigs*, *Cancer epidemiology , Biomarkers Prev.*, 1994 april- may, 3(3), 205-207.

66. Crotta S., Cerrato C. and all- */tea/ adenocarcinoma in Crohn 's disease - A report of 2 cases*.

67. Pircechi Marti, Desjens A., Lipsanti A. et so - *Crohn 's disease and small intestine adenocarcinoma*, *Rev. Med. Interne* 2001, august 22(8), 749-752.

68. Karlev L., Tegebjaerg P.S. and alf - *Medical risk factors for small bowel adenocarcinoma with Crohn disease; a European population - based case control study*, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2001, june, 36(6), 641-646.

69. Rashid A., Hamifon S.R. - *Genetic alteration in sporadic and Crohn 's associated adenocarcinomas of the small intestine*, *Gastoenterology*, 1997, jul., 113(1), 127-135.

70. Stanciu C. - *Boala Crohn*, Editura Junimea, Iași, 1982.

71. Katanagi H., Kon H., Uda M. and all - *Adenocarcinoma at the small site of ileoanal anastomosis in Crohn 's disease: raport a case*, *Disease colon - rectum*, 2001, august, 44(8), 1210-1213.

72. Carmensen M., Jerafenson H. et all - *Imunoproliferative small intestine disease without alpha- chain disease - a patologic study*, *Gastroenterology* 1989, march, 96(3),750-763.

CAPITOLUL 2

EXPLORAREA IMAGISTICĂ A TUMORILOR INTESTINULUI SUBȚIRE Dr. Corina Ursulescu

1. ELEMENTE DE ANATOMIE RADIOLOGICĂ
2. METODE DE EXAMINARE IMAGISTICĂ A
INTESTINULUI SUBȚIRE
3. DIAGNOSTICUL IMAGISTIC AL TUMORILOR
INTESTINALE
4. TUMORI BENIGNE
5. TUMORI STROMALE GASTROINTESTINALE

◆ ◆ ◆

2.

2.1 ELEMENTE DE ANATOMIE RADIOLOGICĂ

Intestinul subțire începe la nivelul pilorului și se termină la nivelul valvei ileo-cecale. Lungimea sa este de 6-7 m, cu un calibru ce diminuează treptat (1). Lungimea variază în funcție de sex (5,92 m la femei; 6,37 m la bărbați). (2) Intestinul subțire este divizat în duoden, jejun și ileon. Peretele intestinal este constituit din mucoasă, submucoasă, musculară și seroasă. Aspectul radiologic al intestinului subțire, la studiile baritate, este dat de prezența valvulelor conivente, în timp ce examenele imagistice secționale pot identifica toate elementele peretelui.

Jejunul ocupă hipocondrul drept și regiunea periombilicală, are un diametru de 4 cm în distensie maximă, pliurile mucoasei sunt circulare, mai mari și mai frecvente decât la nivel ileal (2).

Ileonul are un diametru maxim de 3,5 cm, un perete mai subțire, pliuri mai rare și mai mici. Conține numeroși foliculi limfatici, cu un diametru de până la 3-4 mm la copii și tineri (2).

În timpul unde peristaltice, pliurile își modifică forma și orientarea. (1) Distensia completă are tendința de a șterge pliurile la nivel ileal, în timp ce acestea rămân vizibile la nivel jejunal chiar și în distensie maximă. (1)

Intestinul subțire are două margini identificabile radiologic: una concavă, ce corespunde marginii mezenterice, și una convexă, marginea antimezenterică. Rădăcina mezenterului măsoară 15 cm, în timp ce marginea sa intestinală are aproximativ lungimea intestinului. (2) Cele două foițe ale mezenterului conțin, în afara anselor jejunale și ileale, și vasele mezenterice superioare, nervi, limfatice, ganglioni limfatici și o cantitate variabilă de grăsime (2).

2.2 METODE DE EXAMINARE IMAGISTICĂ A INTESTINULUI SUBȚIRE

Spre deosebire de restul tractului digestiv, în care endoscopia joacă un rol major în diagnostic, pentru intestinul subțire examenele radiologice reprezintă metode de bază. Studiile baritate rămân metode de primă intenție în majoritatea patologiei intestinului subțire (1), dar sunt completate de metodele secționale (ultrasonografia, computer-tomografia, imagistica prin rezonanță magnetică) și de angiografie.

Metodele imagistice utilizate în explorarea patologiei intestinale trebuie să răspundă următoarelor cerințe: să identifice ansele intestinale (diferențierea de structuri adiacente normale sau patologice), să caracterizeze peretele intestinal (cu straturile sale), să evidențieze corect lumenul intestinal, să analizeze țesuturile extramurale și să evalueze funcționalitatea intestinului (3). Pentru o evaluare cât mai completă, studiile baritate și imagistica secțională sunt complementare.

2.2.1. RADIOGRAFIA ABDOMINALĂ SIMPLĂ

Este indicată la pacienții cu simptomatologie de ocluzie intestinală, pentru confirmarea diagnosticului (prezența nivelelor hidro-aerice) și precizarea sediului obstrucției.

2.2.2. EXAMINAREA INTESTINULUI SUBȚIRE CU SUBSTANȚĂ DE CONTRAST ADMINISTRATĂ ORAL

Tehnicile radiologice de examinare a intestinului subțire au progresat puțin în ultimele decenii (4). Variantele de examinare cu substanță de contrast includ tranzitul intestinal, enterocliza și examinarea retrogradă a intestinului subțire.

Indicațiile explorărilor baritate sunt:

- dureri abdominale permanente; diaree și/sau steatoree cronice; rectoragii și/sau anemie; malnutriție; vărsături, subileus; febră de origine neprecizată; masă abdominală;
- complicațiile altor boli: inflamatorii colice; polipoză gastro-intestinală; sistemice (Behcet, amiloidoză, lupus eritematos sistemic);

- deficit de fier, CRP pozitiv, hipoproteinemie, distribuție anormală a gazului la nivelul intestinului pe radiografia abdominală pe gol. (1,5,6)

Substanța de contrast utilizată este suspensia de sulfat de bariu, ideală pentru examinarea mucoasei. Cantitatea și densitatea suspensiei variază în funcție de tipul de examinare.

Substanțele de contrast hidrosolubile (Gastrografin, Gastromiro) se utilizează în suspiciunile de perforație, de ocluzie colică sau la copiii foarte mici.

Indiferent de tehnica de examinare, se poate asocia o medicație ce are drept scop:

- accelerarea tranzitului: metoclopramid, cisaprid, ceruletid.
- relaxarea anșelor intestinale (la sfârșitul examinării, pentru aprecierea distensibilității anșelor ileale): 10-20 mg Scobutil sau 0,5 mg glucagon i.v. (2)

A. Tranzitul intestinal examinează intestinul subțire prin ingestia suspensiei baritate și urmărirea progresiei până la nivelul valvei ileo-cecale. Principalul avantaj este facilitatea tehnicii, dar timpul de examinare și iradierea pacientului sunt mai mari decât în cazul enteroclizei.

Compresiunea este foarte importantă pentru detașarea anșelor. Se utilizează o varietate de dispozitive: linguri (Mayo, F), pernă sau un prosop răsucit sub formă de cilindru (compresiune în procubit). (2)

➤ *Tranzitul baritat în continuarea examenului eso-gastro-duodenal:*

Se administrează inițial o suspensie cu densitate mare, pentru examinarea tractului digestiv superior, iar apoi 450 ml de suspensie mai diluată (2).

Se fac radiografii de ansamblu la 30 minute, până ce substanța de contrast ajunge la nivelul ileonului terminal, iar această regiune este examinată fluoroscopic, cu compresiune (1,2). Această metodă are numeroase dezavantaje: rezultate fals-pozitive sau fals negative (datorate absenței urmăririi fluoroscopice), tranzitul este lent (durată mare de examinare), distensia și detașarea anșelor nu sunt suficiente (2).

➤ *Tranzitul intestinal dedicat*

Permite analiza mai detaliată a anșelor. Necesită un volum mai mare de suspensie baritată cu o densitate moderată, pentru a menține un flux de administrare mai rapid (2).

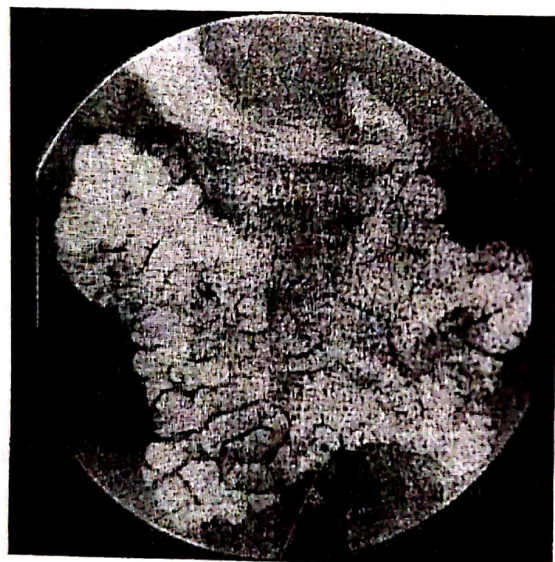
Pregătire: pacient a jeun (fără ingestie de alimente 6 ore înaintea examinării). (7)

Tehnică: administrarea a 1000 ml suspensie de sulfat de bariu, 33%, amestecată cu 15 ml de Gastrografin, ca accelerant intestinal. Se administrează inițial 200 ml suspensie, cu o examinare fluoroscopică

inițială. Pacientul ingeră apoi restul suspensiei baritate, fiind urmărit periodic până când coloana baritată ajunge la nivelul valvei ileo-cecale (7). Prin menținerea stomacului umplut cu bariu, se obține un tranzit mai rapid al bariului la nivel intestinal (2), în timp ce, după golirea stomacului, mișcările peristaltice de avansare a suspensiei opace scad până la oprirea totală. Prin urmare, imediat ce fluoroscopia arată golirea stomacului, trebuie administrată o nouă cantitate de bariu (2).

Filme de ansamblu se efectuează la 15 minute. Fluoroscopia se face la 30 minute și atunci când bariul ajunge la nivelul cecului (30-45 minute). Pentru examinarea ileonului terminal, ansele pelvine trebuie detașate. Pentru aceasta, se poate utiliza compresiunea în procubit, cu un balon gonflat sau un cilindru poziționat deasupra simfizei. Dacă există aderențe și ansele nu pot fi corect detașate, se pot utiliza incidente oblice sau de profil (2). (Fig.3)

După examinare, pacienților cu constipație sau celor varstnici li se recomandă administrarea de lichide pe cale orală, asociate cu un laxativ moderat sau lactuloză orală (2).



a)



b)

Fig.3. Tranzit intestinal: a) radiografie de ansamblu în procubit; aspect normal al anelor jejunale și ileale; b) radiografie centrată pe ultima ansă ileală; aspect normal al pliurilor. (din colecția Clinicii Radiologice)

➤ *Tranzitul intestinal cu pneumocolon*

Pentru a obține o bună distensie a ileonului terminal, dificil de realizat cu un tranzit intestinal, se utilizează pneumocolonul oral (2).

Pregătirea pacientului urmărește evacuarea colonului, pentru a permite pasajul mai bun al gazului și evitarea artefactelor (1, 2): la prânz, în ziua dinaintea examinării, pacientul ingeră citrat de magneziu și un pahar de apă, urmate de ingestia unui pahar de apă la fiecare oră, până la culcare. Nu

se administrează deloc alimente solide. La ora 6 seara, se administrează 2 tablete de biscodyl (Dulcolax). Medicația curentă se administrează cu 2 ore înaintea examinării. Excepție fac medicamentele ce conțin fier, care trebuie oprite cu 2 zile înaintea examinării (2).

Tehnică: Examinarea începe cu 400-500 ml suspensie baritată, 71% greutate/volum (1350 g bariu în 1500 ml apă distilată). (2) Prima radiografie se efectuează la 5-10 minute după ingestia bariului. Timpul de efectuare a următoarelor radiografii depinde de rapiditatea tranzitului prin intestinul subțire.

După opacifierea ileonului terminal și a cecului, se inseră o canulă de clismă de 18 Fr în rect și se insuflă aer până la obținerea unui reflux în ileonul terminal (2). Dacă valva ileo-cecală nu se relaxează suficient pentru a permite refluxul aerului, se administrează un miorelaxant (0,5 mg glucagon, 10-20 mg Buscopan i.v.). Procedul permite nu numai examinarea în dublu contrast a ileonului terminal, ci și mai buna examinare a anșelor pelvine, comprimate și ascensionate de rectul și sigmoidul destins (2).

Examinarea în dublu contrast permite aprecierea detaliilor de mucoasă, a distensibilității anșelor, a recurențelor la pacienții operați și cu anastomoze ileo-colice, a aderențelor la nivelul anșelor pelvine (2).

➤ *Examinare în dublu contrast cu agent efervescent administrat oral*

Tehnică: Se efectuează tranzitul intestinal. După ce coloana baritată a ajuns la nivelul cecului, se administrează o pulbere efervescentă, suficientă pentru a produce aproximativ un litru de gaz. Pacientul este plasat într-o poziție oblică posterioară stângă sau decubit lateral. Capul este înclinat într-un Trendelenburg ușor, pentru a facilita umplerea rapidă cu gaz a întregului intestin subțire. Se obțin apoi radiografii centrate, cu pacientul în decubit dorsal. Dacă este necesar, se utilizează și compresiunea (2).

Metoda este bună pentru examinarea jejunului, dar distensia întregului intestin este mai dificil de obținut.

Fraser și Adam au sugerat modificarea tehnicii, prin adăugarea a 10 ml diatrizoat de meglumină (Gastrografin) la bariu, ceea ce duce la scăderea timpului de examinare, prin eliberarea serotoninei din mucoasa intestinală sub acțiunea megluminei. (8) Efectul nu depinde de doza de gastrografin, utilizarea a 30 ml nemodificând semnificativ efectul (2).

Majoritatea studiilor publicate în literatura de specialitate arată că rata de diagnostic corect este de aproximativ 50 % prin tranzitul baritat intestinal (9). Un studiu prospectiv efectuat de Toms și col., pe 244 pacienți cu suspiciune de afectare a intestinului subțire, compară acuratețea tranzitului baritat cu cea a enterocлизiei. În acest studiu, rata de detecție a leziunilor nu a fost semnificativ diferită între cele două metode, la fel și doza de iradiere (7). Numărul de pacienți care au necesitat examinări ulterioare a fost mai

mare pentru grupul examinat cu tranzit baritat, explicat prin faptul că, prin această metodă, colonul ascendent este mai frecvent analizat decât prin enterocliză, anomaliile la acest nivel fiind mai frecvent depistate. Studiul indică tranzitul intestinal ca metodă de primă intenție, enterocliza fiind rezervată cazurilor de subocluzie, tranzit baritat nesatisfăcător sau suspiciune ridicată de leziune intestinală în ciuda unui tranzit baritat normal (7). Trebuie menționat, însă, că acest studiu a luat în considerare și afecțiunile inflamatorii ale intestinului subțire.

B. Examinarea retrogradă a intestinului subțire

Se utilizează atunci când nivelul obstrucției este incert: ileon distal sau colon.

Se efectuează după o *pregătire* adecvată a colonului (protocolul de pregătire pentru clisma baritată).

Examinarea retrogradă permite o bună distensie a anselor intestinale. Administrarea de Glucagon sau Scobutil facilitează o relaxare și mai bună. Se poate examina retrograd întregul intestin subțire, până la nivelul unghiului Treitz (2).

Dezavantajele metodei: dificultatea examinării detaliate a anselor ileale, prin suprapunerea cu sigmoidul și dificultatea obținerii refluxului în ileon la aproximativ 55% din pacienți, fără medicație, și la 25% chiar și după administrarea glucagonului intravenos (2).

C. Enterocliza

Enterocliza (examinarea intestinului subțire prin introducerea substanței de contrast printr-o sondă duodenală) a fost descrisă încă din anul 1929 (10,11). Este metoda imagistică cea mai sensibilă pentru studiul mucoasei intestinului subțire, **indicată** în suspiciunea de ocluzie intestinală sau la pacienți cu simptomatologie polimorfă, inconstantă, la care tratamentul chirurgical nu este o urgență. (1,5)

Contraindicația examinării cu sulfat de bariu a intestinului subțire este prezența unei perforații intestinale.

S-au descris mai multe variante ale enteroclizei, neexistând o tehnică general acceptată ca fiind cea mai bună. Avantajele tehnicii în contrast unic sunt ușurința execuției și posibilitatea completării cu o examinare în dublu contrast (1,4).

Enterocliza în dublu contrast cu metilceluloză este tehnica cea mai frecvent utilizată în America de Nord, în timp ce tehnica dublului contrast cu aer este mai frecvent utilizată în Japonia (4). Sellink a raportat o tehnică ce implică infuzia adițională de apă, iar Herlinger a utilizat o soluție adițională de metil-celuloză (12,13). Aceste metode permit examinarea în strat subțire a mucoasei, chiar dacă au fost descrise ca metode de dublu contrast. Kobayashi a publicat în 1973 o metodă de examinare în dublu

contrast pentru investigarea intestinului subțire, prin intubare duodenală și infuzia de bariu și aer. (6)

Materiale necesare: spray xilină, unguent xilină, tub duodenal (12-14 F, lumen unic sau multiplu, mecanism antireflux duodenogastric), fir ghid, suspensie baritată. (14)

Pregătirea pacientului: evacuarea adecvată a colonului (similar pregătirii pentru clisma baritată: dieta săracă în reziduuri, predominant lichidă, laxative, cu o zi înaintea examinării), metoclopramid 10 mg injectat intravenos înaintea intubării (facilitează accesul transpiloric și crește peristaltismul intestinal, permițând o opacifiere adecvată). (4)

Intubarea duodenului:

1. informarea pacientului asupra procedurii;
2. poziționarea pacientului pe masa de fluoroscopie, în decubit dorsal.
3. anestezie locală la nivelul foselor nazale și a orofaringelui cu spray de xilină/lidocaină;



Fig.4 Enterocliză: Sonda de intubare duodenală; aspect normal al pliurilor jejunale. (din colecția Clinicii Radiologice)

4. inserarea unui tub la joncțiunea duodeno-jejunală: după retragerea firului ghid aproximativ 15-25 cm, se efectuează intubația naso-gastrică sau perorală. Calea transnazală este mai dificil acceptată de pacient, dar mai bine tolerată la intubări de mai lungă durată. Abordul transoral este mai rapid, dar mai greu tolerat pe durate de zeci de minute (1,14). Progresia tubului este verificată prin control fluoroscopic. La nivelul antrumului gastric, firul ghid este avansat până la vârful sondei de intubație pentru a facilita pasajul prin pilor (4). Întoarcerea pacientului în decubit lateral sau procubit permite mai buna avansare a tubului la nivel gastric, duodenal și pasajul la nivelul unghiului duodeno-jejunal (4). După poziționarea în jejun, balonul se gonflează cu 18-20 ml apă. (Fig.4)

După aceste prime etape, cantitatea de suspensie baritată utilizată, rata de infuzie, protocolul de urmărirea a progresiei substanței și substanțele

utilizate pentru dublu contrast sunt elementele de diferențiere a tehnicilor descrise. Vom descrie separat tehnicile de examinare cele mai uzuale.

Tehnica Kobayashi (dublu contrast cu infuzie de bariu și aer):

- infuzia unei suspensii baritate (aprox. 400 ml, 60% w/v), lent, până ajunge la nivelul ileonului terminal. Injectarea lentă previne refluxul în stomac. Nu trebuie introdus mai mult de 500 ml, pentru că o cantitate prea mare de bariu scade calitatea examenului în dublu contrast.
- infuzia de aer trebuie făcută după ce coloana baritată a ajuns la nivelul ileonului terminal, pentru a asigura o bună tapetare a mucoasei cu bariu.
- se fac radiografii la nivelul anselor jejunale; compresiunea se utilizează pentru detașarea anselor și examinarea lor mai fidelă. Examinarea la acest nivel se face cu pacientul în decubit dorsal sau oblic anterior stâng.
- injectarea unui spasmolitic, atunci când aerul a ajuns la nivelul anselor intestinale mijlocii (Scobutil 20 mg injectat i.v. sau i.m.).

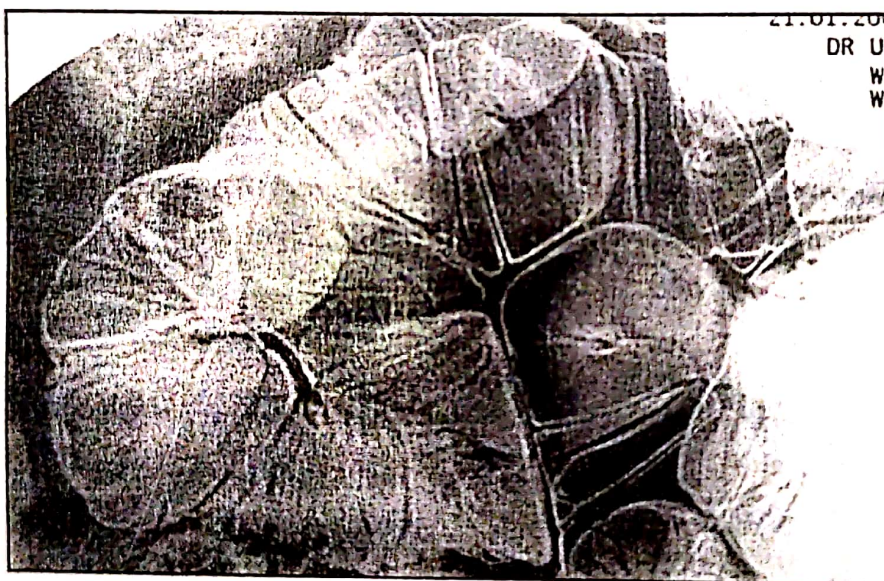


Fig.5. Enterocliză: dublu contrast cu suspensie baritată și aer; aspect normal al pliurilor jejunale și aprecierea calibrului și distensibilității anselor. (din colecția Clinicii Radiologice)

- se achiziționează imagini centrate pe porțiunea mijlocie și inferioară a anselor intestinale. Porțiunea mijlocie a intestinului subțire este examinată în incidență frontală sau ușor oblic anterioară stângă (Fig. 5). Pentru examinarea anselor pelvine și a ileonului terminal, se utilizează decubitul dorsal sau ventral, în ușor Trendelenburg. În decubit ventral, compresiunea se poate realiza prin intermediul unei mici perne. (6)

Utilizarea metilcelulozei pentru obținerea dublului contrast

Există două tehnici mai frecvent utilizate, descrise de Maglinte și Herlinger, diferența principală constând în importanța acordată fazei de contrast simplu în tehnica descrisă de Maglinte și a fazei de dublu contrast în tehnica lui Herlinger (4,13).

În ambele tehnici, după intubarea duodeno-jejunală, se începe introducerea suspensiei baritate (300-350 ml, 50 %), cu o rată de infuzie de 75 ml/min. O rată de infuzie de 75-85 ml/minut asigură o distensie uniformă; o rată de infuzie mai mică nu destinde corect ansele intestinale, iar o rată de infuzie mai mare determină paralizia intestinului, reflux gastric și vărsături și necesită asocierea unor agenți de motilitate (metoclopramid). (1) Densitatea bariului trebuie adaptată la dimensiunile pacientului (1) Se administrează apoi 2 litri de soluție 0,5 % de hidroxipropil de metilceluloză. (13)

Progresia coloanei baritate este urmărită prin fluoroscopie intermitentă (4). Compresiunea, pozițiile oblice și angularea tubului sunt utile pentru detașarea diferitelor segmente de intestin subțire.

Faze: *-contrast simplu*: o suspensie baritată este infuzată cu o rată de 75 ml/min (o rată de infuzie mai mare este posibilă dacă se injectează înaintea examinării metoclopramid). Infuzia bariului se oprește când acesta ajunge la nivelul ileonului distal. Se efectuează imagini, cu compresiune, după infuzia a aproximativ 300 ml de bariu, la nivelul jejunului proximal, și, apoi, a ileonului, inclusiv a ultimei anse ileale.

-dublu contrast: sub compresiune moderată, se achiziționează imagini, progresiv, de la unghiul duodeno-jejunal până la ultima ansă ileală. La sfârșitul examinării se obține și o imagine de ansamblu, în procubit. Dublul contrast este adecvat câteva minute și se deteriorează în timp. (4)

Avantajele enterocлизiei sunt:

- evitarea stomacului și duodenului (scurtarea timpului de examinare, evitarea diluării bariului, controlul ratei de infuzie);
- bună evaluare a mucoasei prin distensia adecvată a lumenului;
- examinarea întregului intestin în grade comparabile de distensie (identificarea adecvată a modificărilor de calibru și a leziunilor discontinue);
- bună evidențiere a unor leziuni de mici dimensiuni (lacune, ulcerații, mici fistule, stenoze largi);
- timp scurt de examinare (15-30 minute) (1,4).

Avantajele examinării în dublu contrast:

- durată scurtă (30-40 minute);
- examinarea concomitentă a unei mari porțiuni de intestin subțire;
- se pot obține imagini în repleție, dublu contrast, compresiune;
- conturul intestinal poate fi corect apreciat, mai ales după injectarea de scobutil și distensia corectă a anselor;
- sunt detectate și leziuni de mici dimensiuni. (1,4)

Dezavantajele metodei:

- procedură mai complicată decât tranzitul intestinal baritat;
- nu este o metodă adecvată pentru diagnosticul anomaliilor funcționale, pentru că nu este o metodă fiziologică de examinare;
- nu este o metodă adecvată pentru evaluarea mobilității anșelor și depistarea aderențelor. (1)

Prin tehnica Kobayashi, acuratețea examinării ajunge la 100% pentru partea superioară și mijlocie a intestinului (calitate bună și foarte bună), 88,4% pentru ansele pelvine și 85% pentru ileonul terminal. Dublul contrast este mai dificil de obținut la nivelul anșelor pelvine și a ileonului terminal. Acuratețea de diagnostic este mare pentru leziunile de tip polipoid. Se pot identifica modificări minime la nivelul mucoasei (în amiloidoză, tuberculoză intestinală, enterita ischemică). Detectabilitatea leziunilor ulcerate este de 100% pentru leziunile mari (peste 1 cm), cele circulare, longitudinale, cicatrizate, și doar de 33% pentru ulcerările mai mici de 5 mm. (6) Tehnica de dublu contrast cu metilceluloză are, de asemenea, o acuratețe de diagnostic mare, atât la nivelul anșelor jejunale, cât și a ileonului distal. (4)

Elemente de semiologie radiologică în studiile baritate intestinale

- stenoză: îngustarea lumenului; se caracterizează prin lungime, calibru, contur, centrarea în axul intestinal; apare în leziuni infiltrative sau vegetante;
- dilatația lumenului intestinal: prestenotic, dilatarea anevrismală (limfom), ulcerări mari;
- lacună: defect de umplere (intraluminal, leziune de mucoasă, leziune extramucoasă parietală, leziune extrinsecă); se caracterizează prin dimensiuni, contur, unghiul de racordare la perete;
- imagine de adiție: -ulcerație: colecție baritată; caracterizată prin dimensiuni, contur;
- fistulă: imagine de adiție liniară, caracterizată prin lungime, traiect;
- modificări de formă și poziție ale anșelor intestinale (devieri, compresii, angulări, fixări, răsuciri), apar în afectarea mezenterului adiacent sau a unor organe de vecinătate.

2.2.3 ECOGRAFIA ABDOMINALĂ

Ecografia abdominală este examenul efectuat de rutină, după consultul clinic, într-o multitudine de afecțiuni digestive. În patologia tumorală intestinală, ecografia poate preciza:

1. apartenența de organ a unei formațiuni tumorale;

2. stadializarea unei leziuni neoplazice digestive (extensie locală, adenopatii, metastaze peritoneale și viscerale);
3. elucidarea cauzelor unor sindroame abdominale;
4. supravegherea postoperatorie (precoce: depistarea complicațiilor postoperatorii; tardiv: detectarea metastazelor sau a recidivelor tumorale).

(15) Când lumenul este plin cu fluid, ansele intestinale pot fi vizualizate ca structuri tubulare (secțiune longitudinală) sau în cocardă/țintă (secțiune transversală). (2) Valvele conivente pot fi identificate la nivelul anelor jejunale, fiind absente în ansele ileale.

US permite aprecierea calibrului intestinal, a grosimii peretelui, a conținutului și a peristaltismului segmentului digestiv examinat, a prezenței unor eventuale colecții sau infiltrații adiacente (2,16) Adenopatiile mezenterice pot fi identificate la copii și adulți normoponderali.

Tehnică:

Examinarea pe cale transabdominală:

- traductorul se alege în funcție de regiunea de examinat: 2,5 – 3,5 -5 MHz pentru regiunile mai profunde, la pacienți adulți normo- sau supraponderali (duoden, anse jejunale și ileale); 7,5 MHz pentru regiunile superficiale: ceco-apendiculară (15).

Pregătirea pacientului: a jeun, 4-6 ore înaintea examinării.

Fereastra de abord este medioabdominală, periombilicală sau fosa iliacă dreaptă. Explorarea intestinului subțire este facilitată de prezența conținutului lichidian și artefactată de conținutul aeric. Administrarea de apă ultrasonată (tehnica hidrosonografică) permite mai buna distensie a duodenului (în special D3 și D4) și a anelor intestinale, cu aprecierea calibrului și a aspectului peretelui.

Ecografia tridimensională transabdominală a fost utilizată pentru estimarea ratei de evacuare a stomacului și studiul organelor gastrointestinale, dar nu este intrată în uz ca examinare de rutină a intestinului subțire.

Ecografia endoluminală endoscopică

Ultrasonografia endoluminală a tractului gastro-intestinal permite analiza detaliată a straturilor peretelui intestinal și a structurilor din imediata vecinătate. Examinarea pe cale endocavitară se realizează cu echipamente ce combină un ecograf și un endoscop flexibil. Există câteva sisteme endosonografice: ecoendoscop, cu un traductor ecografic încorporat în vârful unui endoscop, sau sonde miniaturale, ce pot fi introduse printr-un canal accesoriu al unui endoscop convențional (17). Se utilizează traducători cu frecvență înaltă (7, 5 - 20 MHz), ce se pot aplica direct pe leziune (15,17).

Pregătirea pacientului: este necesară evacuarea completă a tubului digestiv înaintea explorării, orice conținut solid atașat peretelui putând da rezultate fals pozitive.

Tehnică: se avansează endoscopul și sonda de ecografie endoluminală până în porțiunea distală a segmentului de examinat, după care se retrage, examinând cu atenție peretele intestinal, prin contactul direct cu traductorul. Utilizarea unor traductori miniaturali poate oferi informații utile în zonele stenozate, ce nu pot fi accesate endoscopic (17).

Progresia tehnicilor de achiziție și postprocesare a imaginii a permis dezvoltarea tehnicilor de *endosonografie 3D*, ce facilitează recunoașterea anatomiei și a leziunilor gastrointestinale (17). Echipamentele evoluează spre obținerea imaginilor tridimensionale în timp real (17).

Tehnicile de endosonografie 3D presupun cinci etape majore: *achiziția datelor, digitizarea, stocarea, procesarea și afișarea* (17). *Achiziția 3D* este facilitată de utilizarea unor traductori miniaturali rotatori. *Imaginile 3D* trebuie afișate într-un mod ce facilitează înțelegerea patologiei. Programele de postprocesare a datelor și afișare a imaginilor 3D permit analiza detaliată prin utilizarea algoritmilor de segmentare, modificarea planului de secțiune și calcularea volumului. Segmentarea poate fi obținută prin 3 modalități: extracția prin inspecție vizuală și stabilirea manuală a conturilor, separarea semiautomată utilizând algoritmi de vizualizare și segmentare computerizată complet automată. Există două mari familii de algoritmi de vizualizare automată și semiautomată: metodele de surface-rendering (în care zona de interes poate fi extrasă prin delimitarea suprafeței sale) și cele de volume-rendering (care păstrează arhitectura internă a obiectelor). (17)

Beneficiile clinice ale ecoendoscopiei tridimensionale au fost evaluate la pacienții cu tumori benigne și maligne ale tractului gastro-intestinal. Examenul endosonografic-3D are o mare acuratețe pentru măsurarea precisă a tumorii și vizualizarea extensiei în straturile peretelui intestinal (17).

Limitele metodei sunt date de tipul de traductor (în organele cu formă curbă, datorită mișcării de lateralitate, neintenționate, a traductorului, pot apărea imagini 3D dificil de interpretat, relația între achiziția 2D și reconstrucția 3D fiind mai bună la nivelul esofagului).

Demonstrarea cu acuratețe a straturilor peretelui intestinal este importantă mai ales pentru leziuni precoce, superficiale (17).

Elemente semiologice US

Aspect normal:

- peretele digestiv: normal: grosime de maxim 4 mm, aspect laminar, stratificat (primul strat, intern, hiperecogen – interfața dintre mucoasă și conținutul intestinal; al doilea strat, hipoeecogen – smucoasa; al treilea strat, hiperecogen – submucoasa; al patrulea strat, hipoeecogen – musculara; al

cincilea strat, hiperecogen – seroasa, mai bine evidențiat în prezența lichidului intraperitoneal). La nivelul jejunului, se observă mai bine valvulele conivente.

- lumenul digestiv: calibru variabil în funcție de gradul de distensie (în contracție – absent, linie ecogenă, sinuoasă).

- peristaltismul, mobilitatea: succesiune de contracții (peretele intestinal se îngroașă cu 1-2 mm, lumenul dispare) și de relaxări; peristaltismul intestinal este permanent și viu.

- compresiunea unui segment poate confirma mobilitatea și prezența unor puncte dureroase. (15)

Semiologie ecografică a tubului digestiv:

- îngroșarea parietală:

- peste 10 mm – leziune tumorală;
- alterarea structurii parietale: neomogenă, hipoeecogenă;
- asimetrie, relativ localizată în axul intestinal;
- lumen excentric (aspect de „cocardă” pe secțiuni transversale, „reniform” pe secțiuni longitudinale);

• aderența la structurile din jur: aspect constant de la o explorare la alta; invadarea seroasei (mai bine apreciată la explorarea endocavitară);

- peristaltism diminuat.

- adenopatii mezenterice: loco-regional și la distanță: rotunde, hipoeecogene;

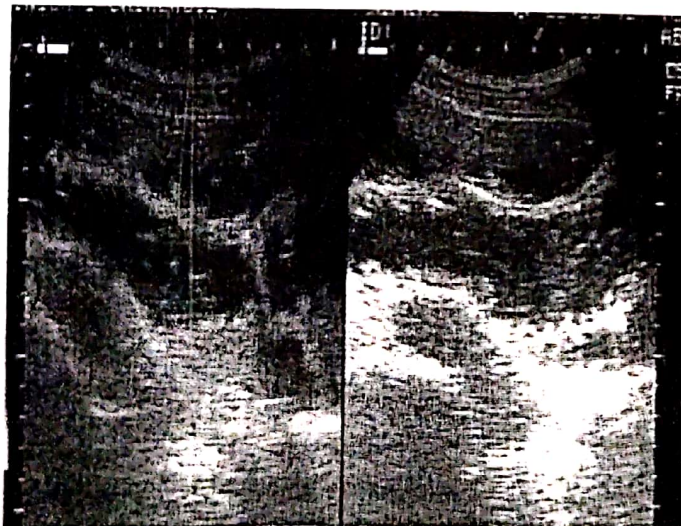


Fig.6. Ecografie transabdominală: anse intestinale cu perete de grosime normală, destinse, cu conținut lichidian (ocluzie intestinală). (din colecția Clinicii I Chirurgie)

- metastaze: imagini focale parenchimotoase, ecogenitate variabilă,
- modificarea lumenului intestinal: dilatația pre-stenotică, stenoza tumorală. (1,15)

În cazul în care leziunea tumorală intestinală induce un sindrom ocluziv, ecografia mai poate evidenția:

- dilatarea anșelor intestinale (peste 3 cm), îngroșarea peretelui intestinal, modificarea peristaltismului (Fig.6);
- prezența unei anse akinetice, dilatate; semnul are o sensibilitate de 90% și o specificitate de 93% pentru diagnosticul de ocluzie prin strangulare. (16)

Pentru diagnosticul ocluziei, nivelul obstrucției poate fi corect stabilit în 80% din cazuri, cauza poate fi corect identificată în aproximativ 60-65% din cazuri, iar acuratețea diagnosticului de ocluzie mecanică a intestinului subțire ajunge la 89% (16).

2.2.4 EXAMENUL COMPUTER TOMOGRAFIC

Permite aprecierea concomitentă a lumenului intestinal, a peretelui, a grăsimii mezenterice, a vaselor mezenterice, a adenopatiilor, precum și a structurilor adiacente sau la distanță implicate în procesul patologic, demonstrând extensia extramurală și mezenterică a unei leziuni intestinale și evaluând adenopatiile regionale, mezenterice, metastazele peritoneale, hepatice, pulmonare. (2).

Tehnica: toți autorii sunt de acord asupra importanței administrării contrastului oral și intravenos pentru evaluarea intestinului subțire și a mezenterului.

Opacifierea corectă a anșelor intestinale este esențială pentru diagnostic. Contrastul oral (suspensie diluată de bariu, Gastrografin, Telebrix) se administrează cu 30-60 minute înaintea examinării și, din nou, cu 10 minute înainte. Cantitatea de contrast necesară variază, după diferiți autori, între 250 și 1000 ml (1,2,18). Maglinte recomandă administrarea a 400-500 ml de soluție 1-2% de contrast iodată hidrosolubil (diatrizoat de meglumină) cu 60 minute înaintea examinării, apoi 250 ml cu 10 minute înaintea examinării (1). Administrarea orală a 10 mg metoclopramid o dată cu contrastul oral inițial facilitează buna opacifiere a anșelor intestinale în 90% din cazuri (1,19,20).

Injectarea intravenoasă a contrastului iodată permite caracterizarea mai detaliată a leziunilor. Pentru injectarea intravenoasă, se utilizează substanță de contrast iodată hidrosolubilă cu osmolaritate redusă, non-ionică, cu concentrație de 300-350 mg/ml, 100-160 ml (1,20,21). Injectarea se face în bolus, cu o rată de injectare de 2,5 ml/sec, sau se poate administra bifazic: o primă doză de 50 ml rapid, în bolus (1,5-2,5 ml/sec), urmată de o perfuzie de 0,8 ml/sec, până la o cantitate totală de iod de 45 g (2).

Grosimea secțiunilor depinde de patologia studiată. Pentru ocluzii intestinale, se utilizează secțiuni contigui de 10 mm, urmate, eventual de secțiuni mai fine, de 5 mm, pe regiunea de interes. Alte protocoale recomandă secțiuni de 10/10 mm la examenul incremental sau de 5/5 mm (pitch 1:1) la examinarea helicoidală, cuprinzând întregul abdomen, de la diafragma la simfiza pubiană. (2,20,21)

Achiziția datelor se face în apnee. Constantele electrice utilizate sunt 120 kV, 120-160 mA, iar matricea este de 512.

Protocolul de scanare este variabil, în funcție de patologia studiată. Achiziția imaginilor se poate face nativ și după administrarea substanței de contrast intravenos (scanarea începe la 30-50 secunde după începerea bolusului) sau se poate utiliza un protocol trifazic (nativ, achiziția în fază arterială, la 30 secunde de la începerea injectării, și tardivă, după 2 minute), în special atunci când există o hemoragie digestivă inferioară, iar sediul leziunii nu este cunoscut (21).

Enterocliza CT este o metodă ce combină avantajele enteroclizei (infuzarea substanței de contrast printr-un tub naso-enteric) și ale tomografiei computerizate (distensia intestinului subțire și examinarea secțională) se utilizează când examenul se adresează în mod special patologiei intestinului subțire (22).

Tehnica examinării: un tub nasogastric este poziționat sub control fluoroscopic la nivelul joncțiunii duodeno-jejunale, apoi se infuzează substanță de contrast hidrosolubilă (Sodium diatrizoat 4-15%). (22) După opacifierea completă a intestinului subțire, se obțin secțiuni axiale contigui la nivel abdominal.

Introducerea echipamentelor spirale cu detectori multipli (multidetectori) permite obținerea unei rezoluții spațiale mai mari, cu un timp de achiziție scurt și realizarea unor protocoale de achiziție cu colimare mică (18). Prin achiziția unor secțiuni fine, contigui, într-un timp scurt, reconstrucțiile multiplanare și realizarea unei endoscopii virtuale devin posibile. (25) Principala limită a acestei metode o reprezintă doza de iradiere relativ mare.

Elemente de semiologie CT

- îngroșarea peretelui intestinal asimetrică, neregulată, sugestivă pentru leziune tumorală;
- creșterea densității grăsimii peri-intestinale (infiltrație);
- creșterea anormală a densității peretelui intestinal după administrarea substanței de contrast intravenoase;
- modificări de lumen (stenoză excentrică, dilatare prestenotică);
- extravazare de contrast administrat intravenos (hemoragie activă);

-infiltrarea mezenterului sau peritoneului adiacent și/sau prezența unor mase de țesut moale la acest nivel (Fig.7) (9,21).

Examenul CT are un impact deosebit asupra conduitei terapeutice (2). Pentru diagnosticul leziunilor neoplazice, nu există date referitoare la eficacitatea enteroclizei CT în diagnostic, dar acuratețea în diferențierea unei leziuni neoplazice de fibroză sau leziuni aderențiale este egală cu a enteroclizei, iar evaluarea numărului determinărilor primare sau secundare este mai precisă prin enterocliza CT. (22)

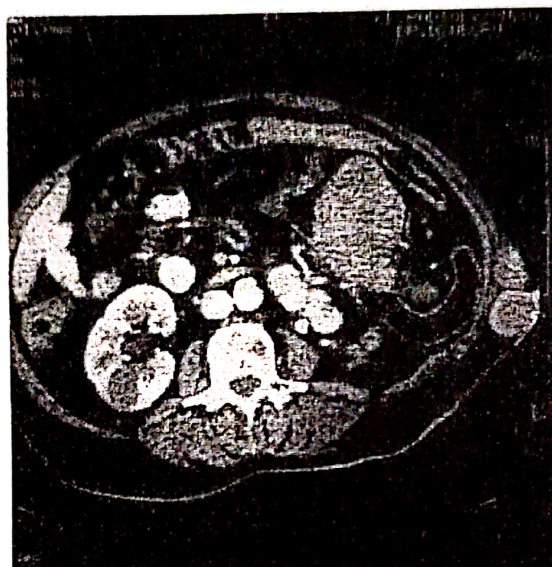


Fig.7. Examen CT abdominal: anse intestinale opacificate cu contrast administrat oral; masă mezenterică ce infiltrază ansele intestinale adiacente. (din colecția Clinicii Radiologice)

2.2.5 IMAGISTICA PRIN REZONANȚĂ MAGNETICĂ

Este utilizată tot mai frecvent în ultimii ani, multe studii publicate evaluând atât tehnicile utilizate, cât și performanțele diagnostice (3). Introducerea secvențelor rapide și ultrarapide și utilizarea antenelor dedicate pentru abdomen a permis îmbunătățirea calității explorării intestinului subțire (23).

Ca și în explorarea computer-tomografică, opacifierea anselor intestinale este esențială pentru diagnostic și se realizează atât pe cale orală, cât și prin sondă naso-jejunală (Fig.8). (3) *Contrastul administrat oral* ar trebui să întrunească următoarele condiții: administrare ușoară, efect uniform la nivelul întregului intestin subțire, să nu stimuleze peristaltismul, să fie ușor acceptat de pacient, să aibă un efect similar în toate secvențele (2).

În funcție de intensitatea semnalului pe secvențele ponderate T1 și T2, substanțele de contrast administrate oral utilizate în IRM se împart în

contrast de tip pozitiv (crește intensitatea semnalului în T1, substanțe de tip paramagnetic: Magnevist, Enteral, Ferriseltz), *negativ* (descrește intensitatea semnalului în T1 și T2, substanțe de tip feromagnetic și superparamagnetic: Lumirem, Abdoscan) și bifazic. (23,24). Apa izoosmotică este un contrast de tip negativ în secvențele 3D FLASH și pozitiv pe secvențele true FISP. (23) Utilizarea apei izoosmotice în cantitate mare, are drept dezavantaj umplerea relativ rapidă a vezicii urinare, ce poate artefacta examinarea anșelor pelvine. Gastrografinul, substanță de contrast hipertona, a fost utilizat și în protocoale IRM, cu obținerea unei distensii satisfăcătoare a anșelor intestinale. (25)

Calitatea opacifierii anșelor se evaluează după următoarele criterii: tipul de distribuție intraluminală a contrastului, artefacte datorită distribuției neomogene a contrastului, contrastul dintre lumen și peretele intestinal (1: slab, 2: moderat, 3: bun). (24)



Fig.8. Examen IRM secvență single shot fast spin echo: evidențierea anșelor intestinale contrastate oral. (din colecția Clinicii Radiologice)

Enterocliza MR: utilizează tehnica standard descrisă de Herlinger: 800 ml de suspensie baritată plus 600 ml soluție de metil-hidroxi-etil-celuloză (4 g în 1000 ml apă), plus 15 ml dimeticon 350-dioxid de siliciu, infuzate cu o rată de 75 ml/min, printr-un tub duodenal poziționat cu extremitatea la nivelul ligamentului lui Treitz (24). După ce contrastul ajunge la nivelul primei anse ileale, se aplică 1000 ml de soluție de metil-hidroxi-etil-celuloză până se vizualizează ileonul terminal. Împreună cu metil-celuloza se administrează substanța de contrast de tip contrast pozitiv (100 ml soluție de Magnevist, Schering: acid gadopentet cu sare dimeglium) sau negativ (12 g de pulbere granulară de feristen 100 mg, Abdoscan, Nycomed). După terminarea enteroclizei, pacienților li se administrează 20 mg Buscopan (Scobutil), pentru reducerea peristaltismului și sunt transferați în unitatea IRM (24).

Protocol IRM: secvențe ponderate T1 (înainte și după administrarea contrastului intravenos 0,1 mmol/kg, Gd-DTPA) și T2. Grosimea secțiunilor: 5-10 mm. Se obțin secțiuni în plan axial și coronal. Secțiunile

axiale ponderate T1 după injectarea contrastului intravenos sunt obținute cu secvențe de supresia grăsimii (24). Utilizarea secvențelor ultrarapide (fast low-angle shot – FLASH, true fast imaging with steady-state precession – FISP) reduce artefactele legate de mișcare (23). Progresele din ultimii ani au inclus optimizarea tehnicilor true-FISP, cu obținerea unor secțiuni fine, cu timp de achiziție scurt, la nivelul intestinului opacifiat cu contrast administrat oral (3). Tehnici în timp real se bazează pe secvențe de tip RARE și true-FISP și permit examinarea dinamică a intestinului (3).

Enterocliza-MR a devenit o tehnică de evaluare a patologiei intestinale, permițând atât evaluarea leziunilor intramurale, cât și a celor dezvoltate extraintestinal (18).

Studiile ce compară enterocliza MR cu enterocliza convențională, considerată gold-standardul de diagnostic, arată că enterocliza MR poate oferi imagini de calitate adecvată, având avantajul informațiilor suplimentare asupra extensiei extraintestinale. Descrierea detaliilor modificărilor de mucoasă rămâne, însă, inferioară studiilor baritate, datorită rezoluției spațiale inferioare a IRM (18).

Un studiu prospectiv efectuat de Schmidt și col., a comparat specificitatea și sensibilitatea enteroclizei-MR cu cea a enteroclizei-CT spirale multidetector. Sensibilitatea enteroclizei-CT a fost superioară celei IRM în majoritatea cazurilor (demonstrarea îngroșării peretelui intestinal și a enhancementului patologic după administrarea intravenoasă a substanței de contrast, evidențierea stenozele intestinale, prezența adenopatiilor și a infiltrației mezenterice), singura patologie pe care examenul IRM a evidențiat-o cu o sensibilitate crescută fiind prezența lichidului intraperitoneal, anatomia cavității peritoneale fiind mai bine explorată în plan coronal decât în plan axial (18).

În studiul efectuat de Rieber, ce compară diferite tipuri de contrast administrat oral, detecția fistulelor nu a fost influențată de tipul de contrast oral utilizat. Fistulele sunt mai bine evidențiate pe imaginile axiale ponderate T1, coronale ponderate T1 și axiale T1 post-contrast cu supresia grăsimii (24). Detecția abceselor este influențată de tipul de contrast utilizat pe cale orală de tip pozitiv abcesele fiind mai bine evidențiate pe secvențele T1 postcontrast, ca imagini în hiposemnal între ansele în hipersemnal. În cazul contrastului oral de tip negativ, utilizarea secvențelor ponderate în T2 este necesară pentru diferențierea ansele de abcese (24). Îngroșarea peretelui intestinal a fost mai bine evidențiată prin utilizarea contrastului oral de tip pozitiv. În schimb, pe secvențele postopacifiere, contrastul dintre peretele intestinal inflammat cu hipersemnal și lumenul opacifiat negativ a fost excelent (24).

- Elemente de semiologie IRM**
- îngroșarea peretelui intestinal,
 - anomalii de semnal T2,
 - contrastarea parietală anormală în T1 după administrarea intravenoasă de gadoliniu,
 - infiltrarea mezenterului (3).

2.2.6 ARTERIOGRAFIA MEZENTERICĂ

Indicații: hemoragii digestive (precizarea sediului, embolizare), caracterizarea vascularizației unei leziuni tumorale (originea arterelor nutritive, tipul vascularizației).

Contraindicații:

a) absolute:

- pacient instabil hemodinamic;
- multiple disfuncții organice;
- refuzul (informat) al pacientului sau familiei;

b) relative: infarct miocardic recent, aritmii severe, tulburări electrolitice severe; reacții adverse severe la substanțe de contrast; insuficiență renală; tulburări de coagulare; dificultatea realizării decubitului (insuficiență cardiacă, respiratorie); sarcina.

(26)

Tehnica:

Materiale necesare

Trusa Seldinger:

- *ac trocar* cu mandren, calibru 16-18 G;
- *fir ghid* metalic cu capăt flexibil, 0,035/0,038 inch, 50-150 cm lungime; fire ghid pentru cateterism supraselectiv cu capăt flexibil, drepte, în J, cu miez mobil; 0,018-0,035 in, 120-150 cm lungime;
- *catetere*, cu formă, lungime și aspect (poliuretan, polietilenă, teflon) adaptate fiecărui tip de cateterism: Cobra, Multipurpose, Simmons,

Substanță de contrast iodată hidrosolubilă non-ionică, 300-350 mgI/ml; 50-100 ml;

Alte materiale: comprese sterile, mănuși sterile, măști, seringi 5/10/20 ml, flacoane ser fiziologic heparinat (1000 ui heparină). (26)

Etapetele tehnicii

a) pregătirea procedurii

- anamneză, evaluarea dosarului clinico-imagistic;
- obținerea consimțământului informat;

- verificarea rezultatelor examenelor de laborator (TS, TC, uree, creatinină, glicemie);
- dietă hidrică cu 8 ore înaintea procedurii;
- hidratarea adecvată;
- premedicație (sedare); pentru pacienții sub tratament cu heparină – oprirea heparinei cu 4 ore înaintea puncției arteriale (tratamentul va fi reluat la 12 ore de la terminarea procedurii); tratamentul cu dicumarinice trebuie oprit cu câteva zile înaintea procedurii Pentru pacienții diabetici: se reduce doza de dimineată la jumătate și se programează pacientul ca primul caz asigurând o hidratare optimă pentru reducerea riscului necrozei tubulare acute;
- alegerea locului de puncție (uzual: artera femurală; în cazul absenței pulsului femoral bilateral, abordul poate fi axilar sau brahial). (26)

b) procedura se realizează pe masa de angiografie, sub control fluoroscopic:

- pacient poziționat în decubit dorsal;
- localizarea arterei femurale și a ligamentului inghinal prin palpare;
- pregătirea locului puncției (asepsie, izolarea cu câmpuri sterile);
- localizarea locului de intrare la nivelul părții inferioare a capului femural;
- anestezie locală cu xilină 2%, infiltrație plan cu plan;
- după 2-3 minute, se face o incizie superficială de aproximativ 3 mm lungime și profunzime cu lanțetă/ lamă de bisturiu;
- se puncționează artera femurală, cu un ac Seldinger (18-gauge); abordul se face sub un unghi de aproximativ 45 grade cu planul arterei, cu acul orientat cranial;
- se îndepărtează mandrenul și, după confirmarea poziționării intraarteriale prin obținerea unui jet de sânge arterial, se avansează un fir ghid prin artera femurală până la nivel aortic, sub control fluoroscopic;
- comprimând locul puncției, se scoate acul de pe firul ghid; se introduce coaxial pe firul ghid un dilatator sau o teacă;
- pe teacă se introduce cateterul ales în funcție de scopul investigației; avansarea cateterului în lumen este însoțită de retragerea concomitentă a firului ghid;
- se atașează un robinet cu 2-3 căi la capătul distal al cateterului, se spală cateterul cu ser fiziologic heparinat, se verifică poziția capătului cateterului prin injectarea a 2-3 ml de contrast; spălarea

cateterului cu 5-10 ml ser heparinat va fi repetată la fiecare 3-4 minute în cazul cateterismelor prelungite;

- se poziționează cateterul la originea arterei mezenterice superioare;

- se poziționează pacientul; se injectează 50-60 ml substanță de contrast iodată hidrosolubilă, cu o rată de injectare de 6-8 ml/secundă, se achiziționează imaginile angiografice;

- la sfârșitul procedurii, se face compresiunea locului de puncție arterială (10-20 minute), până la obținerea hemostazei; la sfârșitul compresiunii, se verifică pulsul distal;

- repaus la pat, în decubit, cu piciorul în extensie, 8 ore. (26)

c) urmărirea pacientului după procedură

- se verifică plica inghinală (hematom), la fiecare 30 de minute în primele 4 ore și, apoi, la fiecare oră în următoarele 4 ore;

- verificarea tensiunii arteriale și a pulsului;

- perfuzia intravenoasă a 1000 ml de soluție salină la 250 ml/oră; hidratarea se adaptează în funcție de statusul cardio-pulmonar și renal al pacientului. (26)

Accidente, incidente, complicații

- complicații la locul puncției: disecția, hemoragia, hematom, pseudoanevrism, fistulă arterio-venoasă: incidență generală 0,5-1,7%; majoritatea necesită tratament conservator;

- complicații sistemice: cardiace, colaps cardio-vascular, febră: incidență 0,05-0,29%;

- reacții la substanța de contrast – 5% incidență, crește până la 15-20 % la pacienții cu antecedente alergice; se clasifică în:

a) Reacții minime - *nu necesită tratament*

- amețeli, episod unic de vărsătură, greață, prurit, urticarie localizată, congestie nazală, angoasă pasageră, cefalee.

b) Reacții moderate - *cu rezoluție rapidă, tratament ambulator sau nu necesită tratament:*

- urticarie difuză, vărsături repetate, palpitații, dispnee, dureri toracice, abdominale, cefalee severă, edem laringian, criză de astm, modificări moderate ale tensiunii.

c) Reacții grave - *necesită tratament intensiv*

- accident respirator grav (cianoză, edem laringian obstructiv), hipotensiune prelungită, infarct, aritmii severe, stop cardiac, convulsii. (26)

2.3 DIAGNOSTICUL IMAGISTIC AL TUMORILOR INTESTINALE

Deși intestinul subțire deține mai mult de 75% din lungimea tractului intestinal, tumorile intestinale reprezintă doar 3-6% din tumorile tractului digestiv (27). Diagnosticul este, adesea, întârziat datorită simptomatologiei nespecifice și polimorfe. Explorarea imagistică a intestinului subțire este o provocare pentru radiolog, necesitând examene complexe, efectuate cu atenție și corect interpretate.

2.3.1 TUMORILE BENIGNE

Sunt puțin frecvente (0,5-2% din toate neoplasmele gastro-intestinale) și greu de identificat când au dimensiuni mici (27). Sunt descrise mai mult de 12 tipuri histopatologice, cele mai frecvente fiind leiomioamele și adenoamele. Aceste două tipuri au și potențial de malignizare (27). Caracteristicile radiologice ale tumorilor intestinale benigne se corelează cu sediul dezvoltării (intraluminal, extraluminal, ambele). În plus, localizarea leziunii într-o anumită porțiune a intestinului subțire, precum și dimensiunile și numărul leziunilor sunt elemente utile în diagnostic (27).

2.3.1.1 Adenoamele

Reprezintă 20% din tumorile benigne intestinale. Se dezvoltă din epiteliul glandular și sunt clasificate histopatologic în tubulare, tubuloviloase și vilozice. În funcție de aspectul macroscopic se clasifică în polipi adenomatoși și adenoame vilozice.

a) *Polipii adenomatoși* se evidențiază la studiile baritate ca imagini lacunare intraluminal bine delimitate, de dimensiuni variabile, de obicei mai mici de 2 cm, rotunde, ovalare sau ușor lobulate, de regulă sesile. Când leziunile sunt multiple, afectează frecvent un singur segment, au dimensiuni diferite și pot fi pediculate (9,27,28,29).

b) *Adenoamele vilozice* au dimensiuni mai mari, de obicei peste 3 cm, au totdeauna bază largă de implantare, astfel încât, la studiile intestinale baritate, sunt identificate ca imagini lacunare lobulate, cu suprafață neregulată (9,27).

Examenul CT poate evidenția o masă de țesut moale, cu dezvoltare intraluminală, ce nu depășește peretele intestinal, ce preia contrast moderat și omogen (9,27).

Diagnosticul diferențial include *adenocarcinomul polipoid* (la nivelul duodenului), *adenom de glandă Brunner* (imagine lacunară unică, bine delimitată, frecvent pedunculată, de dimensiuni mari, localizată în a doua porțiune a duodenului), *polipi hamartomatoși* (în cadrul sindromului Peutz-

Jeghers, polipoză generalizată familială asociată cu o pigmentație melanică periorală; imagini lacunare multiple de dimensiuni variabile, cu lobulație grosieră, distribuite pe o arie mare, cu tendință la confluaire, cu leziuni sincrone posibile în stomac și colon), *polipi inflamatori* (imagini lacunare solitare, rotunde sau alungite, de 2-6 cm, localizate predominant la nivel ileal; polipi inflamatori se descriu și în cadrul sindromului Cronkite Canada, o polipoză ce asociază pigmentația pielii, alopecie și atrofia unghiilor degetelor de la mâini și a degetului mare de la picior) (Fig.9). (27,29)

Invaginația este o complicație frecventă, mai ales în sindromul Peutz-Jeghers și poate fi diagnosticată atât prin studiile baritate, cât și ultrasonografic (multiple straturi concentrice la nivelul unei structuri digestive). (30)



Fig.9. Sindrom Peutz-Jeghers: tranzitul intestinal evidențiază o imagine lacunară, bine delimitată, de aproximativ 1,5 cm, localizată la nivel jejunal (polip). (din colecția Clinicii Radiologice)

2.3.1.2 Leiomiomele

Sunt cele mai frecvente tumori intestinale benigne. Se dezvoltă din fibrele longitudinale și circulare ale muscularei și, mai rar, din muscularis mucosa. Sunt frecvent tumori solitare, intramurale, care lasă mucoasa intactă. S-au descris 3 tipuri de aspecte radiologice, corespunzătoare tipului de creștere tumorală:

- imagini lacunare rotunde sau ovoidale, racordate prin unghi ascuțit la peretele intestinal (dezvoltare intraluminală),
- creșterea distanței dintre ansele adiacente și efect de masă asupra peretelui intestinal (dezvoltare subseroasă)
- imagine lacunară intraluminală și efect de masă asupra structurilor adiacente (dezvoltare în clepsidră, atât intraluminală, cât și subseroasă).

Ulcerațiile sunt prezente radiologic în peste 1/3 din cazuri, sub forma unor colecții baritate unice, de mici dimensiuni, bine delimitate (27).

Examenul CT poate contribui la diagnosticul preoperator, evidențiind o masă de țesut moale rotundă sau ovalară, bine delimitată, omogenă, atașată peretelui intestinal, cu dezvoltare extraluminală, ce preia contrast intens, omogen sau predominant periferic. În plus, examenul CT certifică absența adenopatiilor mezenterice sau a infiltrației mezenterice și absența metastazelor (27,29).

Angiografia poate fi utilă în precizarea diagnosticului pentru tumori de mici dimensiuni, la un adult tânăr cu hemoragii digestive repetate, evidențiind leziunea hipervascularizată, cu opacifiere intensă în faza capilară a arteriografiei și opacifiere precoce a venelor mezenterice de drenaj (29).

Scintigrafia cu hematii marcate cu ^{99m}Tc evidențiază leiomioamele ca zone de hipercaptare (29).

Diferențierea radiologică a leiomioamelor de leiomiosarcoame este extrem de dificilă în absența adenopatiilor, a metastazelor hepatice, a ulcerărilor mari, neregulate sau a fistulelor (27). Tumorile de dimensiuni mici trebuie diferențiate de tumori neurogene sau carcinoide.

2.3.1.3 Lipoamele

Se dezvoltă predominant la nivel ileal, din submucoasă, ca leziuni solitare, bine delimitate, ovoidale sau lobulate (27,28,29).

Studiile baritate evidențiază o imagine lacunară, bine delimitată, rotund-ovalară, de aproximativ 3-4 cm, cu unghi de racordare ascuțit la perete, ce își poate modifica forma prin peristaltism, palpate sau compresione, aspect ce sugerează natura moale, adipoasă a leziunii (27,29).

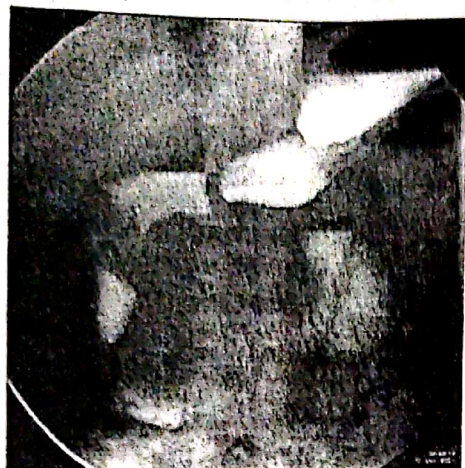
Examenul CT precizează diagnosticul prin evidențierea densității scăzute, similare cu cea a grăsimii normale (-40 -100 UH) (29). Dacă suprafața tumorii este ulcerată, în interior pot apărea striuri cu densitate de țesut moale. Lipomatoza intestinului a fost descrisă în literatură, diagnosticul fiind precizat prin examen CT abdominal (9).

2.3.1.4 Tumorile neurogene

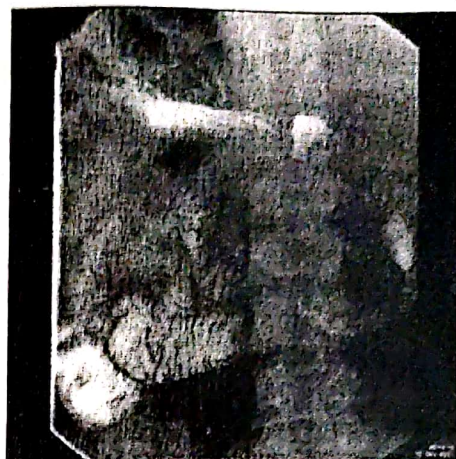
Reprezintă 2-6% din toate tumorile benigne intestinale (27,28). Se dezvoltă din tecile nervoase subseroase sau din celulele plexurilor Auerbach și Meissner, formând mase polipoide frecvent situate pe marginea antimezenterică. Rar, au potențial de malignizare (27). Tipurile cele mai frecvente sunt schwanomul și neurofibromul (de obicei multiplu, în cadrul neurofibromatozei von Recklinghausen).

Examenul baritat evidențiază imagini lacunare, bine delimitate, cu suprafață netedă, rar ulcerate (27). Leziunile mici, care proemină subseros, sunt greu depistate radiologic.

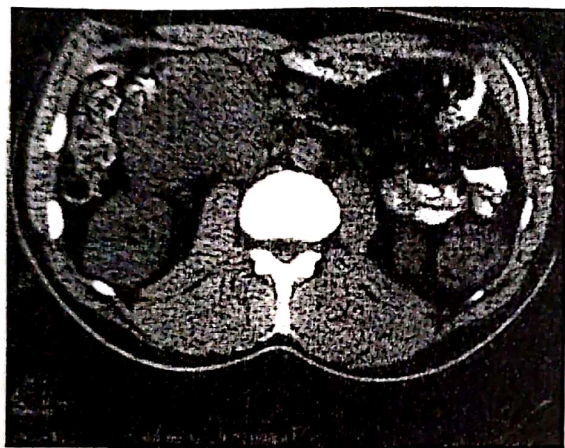
Diagnosticul diferențial preoperator cu leiomioamele este dificil (Fig.10).



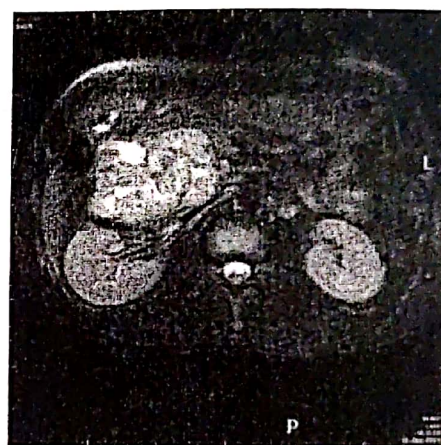
a)



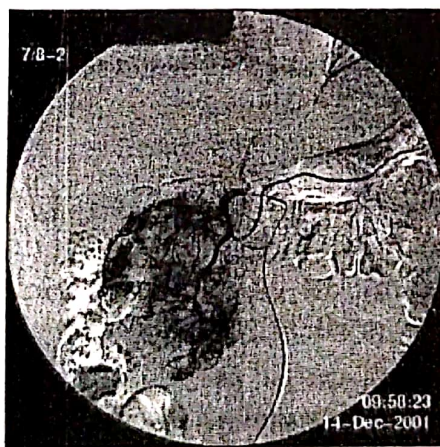
b)



c)



d)



e)

Fig.10. Schwanom duodenal: a), b) examen baritat: stenoză de aproximativ 5 cm la nivelul porțiunii a doua a duodenului, cu ulceratie voluminoasă; c) Examen CT: masă de țesut moale în contact cu peretele posterior duodenal; d) examen IRM: confirmă localizarea leziunii și prezența ulcerăției centrale; e) arteriografie hepatică: vascularizație de tip tumoral, anarhică, dezvoltată din artera gastroduodenală. (din colecția Clinicii Radiologice)

2.3.1.5 Hemangioamele

Se dezvoltă predominant la nivel jejunal, clinic bolnavii prezentând melenă sau, uneori, semne de ocluzie prin invaginație. Sunt mai frecvente la pacienții cu sindrom Turner, Sturge-Weber, scleroză tuberoasă, boala Rendu-Osler-Weber (29).

Studiile baritate nu evidențiază leziunile decât la dimensiuni mari, ca imagini polipoide. Angiografia selectivă mezenterică poate evidenția sediul și tipul vascularizației tumorale (29). Uneori, sunt vizibili fleboliți (calcificări în masa angiomatoasă).

2.3.2 TUMORILE STROMALE GASTROINTESTINALE

Reprezintă neoplasme mezenchimale ale tractului intestinal, ce sunt definite anatomo-patologic prin prezența KIT, un receptor al factorului de creștere pentru tirozin kinază, element esențial pentru diferențierea de celelalte neoplasme mezenchimale (leiomiome, leiomiiosarcoame, schwanoame, neurofibroame). (31)

Aspectul radiologic variază în funcție de dimensiunea tumorii. Majoritatea tumorilor își au originea în musculara proprie a peretelui intestinal și au o creștere predominant exofitică, manifestându-se ca o masă dezvoltată în afara peretelui intestinal (31). Ulcerații ale mucoasei la suprafața tumorii pot apare în 50 % din cazuri.

Se pot localiza în toate segmentele intestinale și, în momentul diagnosticului, au dimensiuni mari (medie de 7-8 cm).

La pacienții ce se prezintă cu semne de ocluzie, radiografia abdominală simplă poate evidenția nivelele hidro-aerice și prezența unei mase cu opacitate de părți moi (31).

Examenul baritate relevă o imagine lacunară de mari dimensiuni, cu dezvoltare intraluminală, submucoasă, cu contur neregulat și ulcerații focale (31). Componenta extraseroasă se evidențiază prin efectul de masă asupra anșelor adiacente, cu deplasarea lor și creșterea distanței dintre anse. Ulcerațiile sau fistulele se evidențiază ca imagini de adiție.

Examenul CT diferențiază cu acuratețe componentele intraluminale, murală și extraseroasă a tumorii. Administrarea intravenoasă a substanței de contrast evidențiază o masă ce își crește mult densitatea, dar cu zone ce rămân hipodense datorită necrozei, hemoragiei și transformării chistice (31). Prin extensia în mezenterul adiacent, masa tumorală poate îngloba segmente de intestin subțire, colon, vezică urinară, ureter și perete abdominal. Tumorile stromale maligne prezintă metastaze hepatice, omentale și peritoneale.

Imagistica prin rezonanță magnetică arată semnale variate ale masei tumorale, în funcție de prezența necrozei și a hemoragiei (31).

Diagnosticul diferențial include adenocarcinomul, limfomul intestinal, neoplasme mezenterice ce afectează secundar intestinul subțire.

2.3.3 ADENOCARCINOMUL

Este cea mai frecventă tumoră malignă a intestinului subțire (27).

Se dezvoltă din epiteliul glandular compus din structuri tubulare și vilozități. În funcție de formarea de țesut glandular și producerea de mucină, se clasifică în mai multe tipuri histopatologice: adenocarcinoame mucinoase, cu celule în inel cu pecete, nediferențiate. Ca tipuri macroscopice, sunt frecvent infiltrante, stenozante; mai rar, se prezintă ca mase vegetante, ce proemină intraluminal (27,28). Majoritatea prezintă deja metastaze în ganglionii regionali, ficat sau peritoneu în momentul diagnosticului.

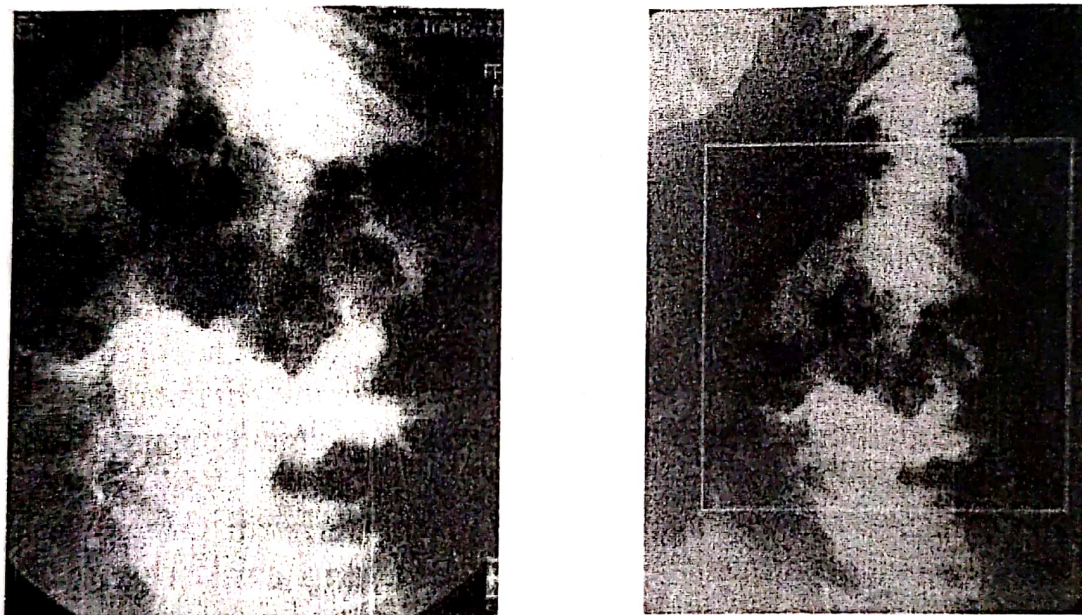


Fig.11. Adenocarcinom jejunal: stenoză scurtă, excentrică, neregulată (tranzit intestinal). (din colecția Clinicii Radiologice)

Aspectul radiologic reflectă forma de dezvoltare:

- forma infiltrativă - stenoză scurtă, axială, rigidă, întreruperea pliurilor mucoasei, dilatație prestenotică; reacția desmoplastică împiedică stenoza completă; este forma cea mai frecventă;
- forma vegetantă – mai frecventă la nivel duodenal, se prezintă ca o lacună endoluminală unică sau multiplă, contur neregulat, semitonuri, îngustare excentrică a lumenului, pliuri dezorganizate sau amputate (Fig.11). Ulcerațiile apar frecvent, cu dimensiuni variabile, cu aspect de nișă în lacună (27,28,29).

Metodele secționale (ultrasonografie, CT) arată îngroșarea locală a peretelui (peste 1 cm) sau masă ce determină stenoza lumenului. La examenul CT, adenocarcinomul poate fi omogen sau heterogen, își crește moderat și neomogen densitatea după administrarea intravenoasă a substanței de contrast iodate. În plus, examenul CT evidențiază cu acuratețe infiltrarea mezenterului adiacent, adenopatii regionale (existente la aproximativ 50 % din pacienți, dar cu dimensiuni mai mici decât cele din limfom), metastaze peritoneale sau hepatice (9,27,29).

Elementele de diagnostic radiologic pozitiv sunt:

- leziune solitară, scurtă

- leziune obstructivă

- localizare proximală

- nu asociază adenopatii voluminoase. (9) Diagnosticul diferențial este dificil, mai ales în formele local avansate, ce pot simula masele ulcerate din limfom (cu adenopatii voluminoase), leiomiosarcom, metastaze de melanom. În plus, stenozele la nivelul ileonului distal trebuie diferențiate de carcinoid sau boala Crohn.(29)

2.3.4 LIMFOMUL INTESTINAL

Reprezintă 20% din tumorile maligne primare ale intestinului subțire. Se asociază cu factori predispozanți: existența unui limfom cu localizare extraintestinală, leucemie limfatică cronică, boală imunoproliferativă intestinală (maladia lanțurilor grele alfa), sindromul de imunodeficiență dobândită, chimioterapie anterioară pentru alte malignități, lupus eritematos sistemic. (27,29)

Localizarea cea mai frecventă este ileonul terminal și regiunea ileocecală. Distribuția pe vârstă este bimodală (sub 10 ani și peste 50 ani). Majoritatea limfoamelor intestinale primare sunt limfoame non-Hodgkin (frecvent limfoame low-grade cu celulă mică). Aspectul macroscopic nu se corelează cu tipul histologic, modalitatea de dezvoltare fiind polimorfă: infiltrant, ulcerant, cavitat, nodular, anevrismal, mezenteric. În plus, afectarea multifocală este prezentă în până la 40% din cazuri (27).

Prin urmare, tabloul radiologic este polimorf, aspectele evidențiate prin studiile baritate fiind clasificate în 5 tipuri de către Marshak:

- îngroșarea peretelui intestinal cu lumen normal sau dilatat, uneori anevrismal, fără unde peristaltice; îngroșarea sau ștergerea valvulelor conivente (forma infiltrativă); zona afectată are, în medie, 8-12 cm lungime; este aspectul cel mai frecvent întâlnit;

- lacune intraluminal multiple, variabile ca număr și mărime (forma nodulară); forma cea mai rară, evidențiată mai ales la pacienții cu limfom T asociat cu boală celiacă;

- masă polipoidă, ce determină frecvent invaginație;
- dezvoltare exo- și endoluminală, cu ulceratie largă, întinsă în suprafață, neregulată și/sau formarea de fistule entero-enterice (forma ulcerovegetantă)

- îngroșarea pliurilor, noduli localizați la nivelul unui segment întins al intestinului subțire, evoluție spre stenoză, adenopatii mari, posibil confluente (limfom mediteranean). (27,29)

Examenul CT este util în depistarea, caracterizarea și stadializarea limfomului intestinal. Aspectul CT este, de asemenea, variabil, superpozabil peste tipurile de dezvoltare descrise prin enterocliză:

- modificări ale peretelui intestinal (îngroșare nodulară sau concentrică, ce preia contrast moderat, periferic),

- dilatarea lumenului cu stagnarea substanței de contrast administrate oral,

- modificări la nivelul mezenterului (adenopatii mezenterice voluminoase, mase mezenterice imprecis delimitate, confluente, ce înglobează ansele intestinale, țesut mezenteric și/sau retroperitoneal conglomerat, aspect de „sandwich” datorită înglobării vaselor mezenterice prin adenopatiile mezenterice). (27,28)

Elementele utile pentru diagnosticul pozitiv sunt:

- localizarea distală,
- implicarea în procesul patologic a unor segmente mai largi de intestin,
- prezența unor leziuni voluminoase,
- absența reacției desmoplastice,
- asocierea unor adenopatii mezenterice voluminoase (9,27).

Utilizarea complementară a studiilor baritate și a examenului CT abdominal permite diagnosticul în majoritatea cazurilor. Ultrasonografia poate fi, de asemenea, utilă în diagnosticul limfoamelor intestinale. Aspectul tipic este de îngroșare circumferențială a peretelui intestinal, cu formarea unei mase hipocogene, ce poate prezenta o porțiune centrală hiperecogenă, datorită prezenței gazului în lumen, cu adenopatii voluminoase asociate (29).

Arteriografia mezenterică superioară nu aduce date utile pentru diagnostic, tumora fiind hipovascularizată (29).

Diagnosticul diferențial include boala Crohn și adenocarcinomul și, mai rar, metastazele de melanom și leiomiom sarcomul.

2.3.5 CARCINOIDUL

Este cea mai frecventă neoplazie a intestinului subțire (25% din tumorile primare la acest nivel) (27). Aproximativ 90% din leziuni sunt localizate distal, în 1/3 din cazuri leziunile pot fi multiple și pot coexista cu alte neoplazii primare maligne în 1/3 din cazuri. (27) Deși ia naștere din celulele endocrine din porțiunea bazală a mucoasei, are o tendință distinctă de a se dezvolta în submucoasă și a infiltra peretele intestinal și seroasa. În mezenterul adiacent stimulează o intensă reacție desmoplastică. Mai rar, se poate dezvolta ca o leziune polipoidă intraluminală.

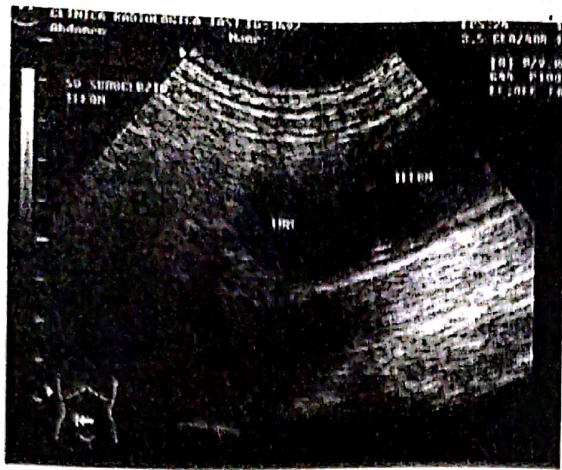
Tumora carcinoidă primară are dimensiuni mici și medii (de obicei, sub 1,5 cm), existând o corelație între mărimea tumorii și gradul de malignitate. Tumora este considerată malignă în prezența metastazelor (27).

Examenul baritat corect efectuat este prima metodă de diagnostic și, de multe ori, în cazul tumorilor mici, singura care poate sugera diagnosticul preoperator. Aspectele radiologice ce pot fi evidențiate prin enterocliză variază în funcție de stadiul procesului patologic:

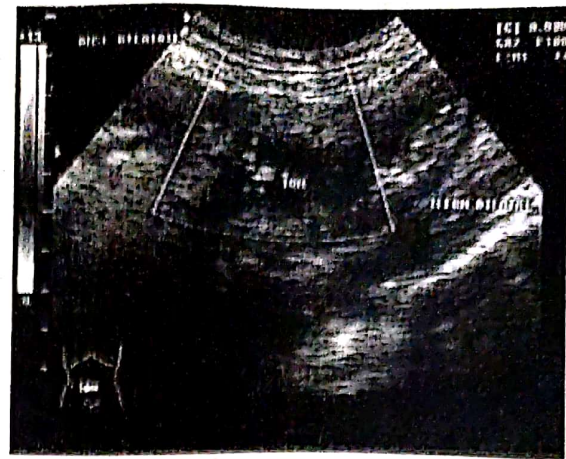
- una sau mai multe lacune mici bine delimitate (Fig.12);
- lumen intestinal angulat, îngustat;
- masă mezenterică care distanțează și fixează ansele intestinale;
- îngroșarea valvulelor conivente prin modificări ischemice cronice;
- modificări de fibroză care produc o angulare a anselor cu aspect stelat (27,29).

Examenul CT identifică mai ales modificările mezenterice, tumora primară fiind mai rar decelabilă datorită dimensiunilor mici (masă de țesut moale, ce proemină în lumenul opacifiat cu substanță de contrast administrată oral). La nivel mezenteric se pot evidenția: masă unifocală ce poate asocia striuri liniare, stelate, în grăsimea adiacentă, deplasarea și retracția anselor adiacente. Acest aspect a fost raportat în diferite studii prezent la până 50 % din cazuri (9). Calcificările intratumorale apar în aproximativ 70% din cazuri. Imagistica prin rezonanță magnetică evidențiază aceleași modificări structurale mezenterice (29). Metastazele hepatice sînt hipervascularizate, evidențiate computer-tomografic ca leziuni hipodense pe secțiunile native, ce preiau contrast în faza arterială. Adenopatiile mezenterice, ascita, nodulii de diseminare peritoneală sunt elemente de extensie corect evidențiate prin examenul CT (29,32).

Angiografia mezenterică este utilă pentru identificarea și confirmarea prezenței tumorilor carcinoide de mici dimensiuni (29). Vasele mezenterice au o dispoziție neregulată, frecvent stelată sau „în raze de soare” ce radiază din zone de maximă infiltrație tumorală. Un alt aspect ce poate fi evidențiat este reprezentat de cudarea și îngustarea vaselor mezenterice prin înglobarea în masa mezenterică (29). Venele de drenaj nu se vizualizează în majoritatea cazurilor.



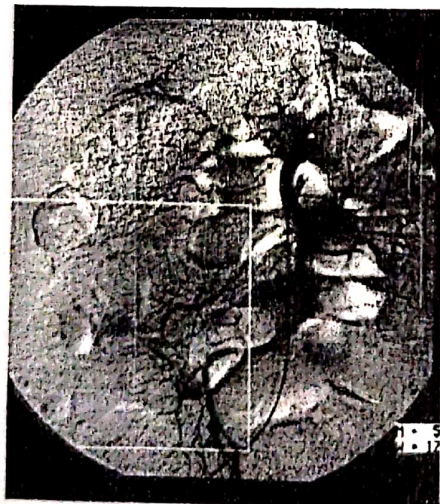
a)



b)



c)



d)



e)

Fig.12. Carcinoid ileal: a) Ecografie abdominală: nodul hipoecegen de aproximativ 2 cm, la nivelul ileonului terminal; b) studiul Doppler: prezența vascularizației tumorale; c) tranzit intestinal cu Gastrografin: imagine lacunară la nivelul ileonului distal, cu distensia importantă a anselor intestinale; d,e) angiografie mezenterică superioară: leziunea este hipervascularizată. (din colecția Clinicii Radiologice)

Elementele de diagnostic pozitiv sunt:

- leziuni polimorfe;
- angularea și răsucirea anselor;
- dispoziția în spițe de roată a anselor mezenterice;
- masă desmoplastică mezenterică;
- absența ulcerărilor (9).

Diagnosticul diferențial include leiomiomul (pentru leziunile ce proemină în lumen), ischemia cronică, modificări inflamatorii din boala Crohn (pentru infiltrarea mezenterică) (9).

2.3.6 LEIOMIOSARCOMUL

Se dezvoltă din musculatura netedă a peretelui intestinal sau a pereților vaselor intestinale și reprezintă 15% din tumorile intestinale primare maligne. Este, de regulă, o leziune solitară, localizată în jejun sau ileon. Prin creșterea lentă exoluminală, excentrică, dezvoltă frecvent modificări degenerative (necroză, hemoragie, calcificări, fistule). (27)

Examenul baritate evidențiază o masă tumorală solitară extrinsecă, ce dislocă și distorsionează ansele intestinale. Ulcerațiile sunt evidențiate ca nișe, uneori de dimensiuni foarte mari, neregulate. Traiectele de fistulă pot fi, de asemenea, evidențiate, ca imagini de adiție, liniare, cu dimensiuni și traiecte variabile.

Examenul CT aduce informații indispensabile diagnosticului: apreciază extensia locală (dimensiuni, formă, extensia în structurile adiacente), decelează metastazele peritoneale și hepatice.

Criteriile CT sugestive pentru malignitate includ:

- dimensiune peste 6 cm
- densitate neomogenă (necroze)
- ulcerații largi
- fistule
- metastaze hepatice (mari, necrotice)
- metastaze peritoneale (mase multiple, bine delimitate, rotunde, omogene, satelite sau diseminate în tot peritoneul). (9)

Diagnosticul diferențial include limfomul și metastazele de melanom. În absența metastazelor, diferențierea imagistică între leiomiom și leiomiosarcom este dificilă.

2.3.7 METASTAZELE INTESTINALE

Există multe tipuri de tumori maligne ce pot afecta, secundar, intestinul subțire, cele mai frecvente tumori primare metastazante fiind melanomul, carcinomul mamar și cel bronșic. Căile de metastazare sunt hematogenă, peritoneală și limfatică, la care se adaugă extensia directă de la o masă tumorală adiacentă (29). Metastazele cele mai frecvente sunt cele hematogene (de la melanom sau tumori pulmonare; localizate cel mai frecvent pe marginea antimezenterică a anselor intestinale) și peritoneale (de la tumori gastrointestinale sau ovariene; localizate în peste jumătate din cazuri la nivel pelvin sau al fosei iliace drepte) (Fig.13).

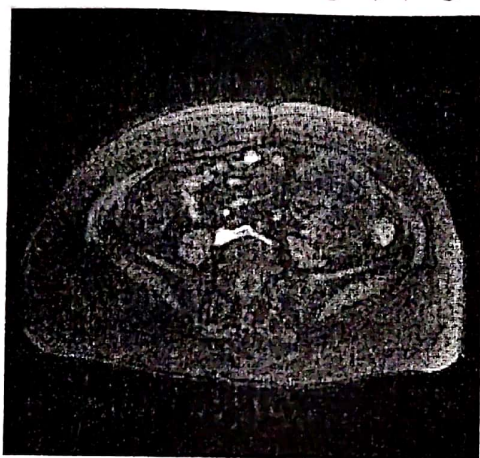


Fig.13. Metastază intestinală prin diseminare peritoneală: examenul IRM evidențiază o masă mezenterică ce infiltrază ansele intestinale adiacente la o pacientă cu neoplasm ovarian. (din colecția Clinicii Radiologice)

Aspectele radiologice evidențiate prin studiile baritate includ:

- imagini lacunare multiple, ce pot prezenta o depresiune centrală, cu o colecție baritată („bull's-eye”, aspect de țintă); aspect caracteristic pentru metastazele de melanom;
- invaginație;
- masă ulcerată, cu lărgirea semnificativă a lumenului la nivelul ulcerăției, aspect ce poate mima un limfom sau leiomiosarcom; aspect mai frecvent întâlnit în metastazele de melanom;
- compresiune extrinsecă, devierea, fixarea, angularea anselor intestinale (prin mase mezenterice sau omentale); aspect mai frecvent întâlnit în metastazele pe cale peritoneală de la colon sau ovar;
- infiltrarea peretelui, cu stenoză neregulată, cu margini abrupte, ce poate mima un adenocarcinom. (29)

Examenul CT evidențiază modificările la nivelul peretelui intestinal, superpozabile peste cele descrise prin examenele baritate, dar este foarte util pentru bilanțul de extensie (reacție desmoplastică, îngroșarea peritoneului parietal, ascită, adenopatii, alte sedii de metastazare).

2.3.8 AFECTAREA INTESTINALĂ ÎN LEUCEMII

Afectarea intestinală în leucemii se localizează mai frecvent la nivelul ileonului, apendicelui și colonului (33).

Aspectele semiologice descrise în afectarea intestinului subțire în leucemii sunt:

- îngroșarea asimetrică a peretelui intestinal, asociată cu adenopatii mezenterice, retroperitoneale – infiltrația din leucemie (aspect descris mai bine prin examenul CT);
- îngroșarea în placă a peretelui intestinal (aspect evidențiat optim prin studiile baritate);
- aspect nodular al mucoasei, evidențiat prin enterocliză;
- infiltrația difuză a peretelui intestinal, evidențiată atât prin examenele baritate, cât și prin metodele imagistice secționale;
- imagini lacunare, polipoide;
- ulceratii. (33)

Complicațiile cele mai frecvente sunt legate de suprainfecția micotică, bacteriană și virală. Tiflita este frecvent asociată cu tratamentul chimioterapic, este mai frecventă la copii și este atribuită exacerbarii florei microbiene, cecul fiind afectat datorită stazei, distensibilității, predispoziției la icemie a mucoasei și existenței unei flore bogate la acest nivel.

Toate aceste condiții determină îngroșarea nespecifică a peretelui intestinal, diagnosticul imagistic corect (infiltrație directă sau modificări inflamatorii) fiind adesea dificil. (33)

Apendicita este, de asemenea, o complicație frecventă, mai ales la copiii cu leucemie și are un risc crescut de septicemie și abcese intra-abdominale. (33)

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Maglinte DDT, Lappas JC: *The small bowel: anatomy and examination techniques*. In: Taveras, Ferrucci (ed) *Radiology on CD-ROM*. Lippincott Williams&Wilkins, 1999.
2. Somers S, Stevenson GW: *The small bowel: anatomy and nontube examination*. In: Freeny PC, Stevenson GW (ed) *Margulis and Burhenne's Alimentary tract radiology*. Mosby Year Book, 1994, 512-532
3. Lomas DJ: *Technical developments in bowel MRI*. *Eur Radiol* 13: 1058-1071, 2003
4. Maglinte DDT: *Biphasic Enteroclysis with Methylcellulose*. In: Freeny PC, Stevenson GW (ed) *Margulis and Burhenne's Alimentary tract radiology*. Mosby Year Book, 1994, 533-547
5. Maglinte DDT, Lappas JC, Kelvin FM et al: *Small bowel radiography: How, when, and why?* *Radiology* 163:297, 1987
6. Kobayashi S: *A method for double contrast radiography of the small intestine*. *JBR-BTR*, 71: 365-374, 1988
7. Toms A, Barltrop A, Freeman AH: *A prospective randomized study comparing enteroclysis with small bowel follow-through examination in 244 patients*. *Eur Radiol* 11: 1155-1160, 2001
8. Fraser GM, Adam RD: *Modifications to the gas-enhanced small-bowel barium follow-through using gastrografin and compression*. *Clin Radiol* 39: 537, 1988
9. Gourtsoyiannis N, Mako E: *Imaging of primary small intestinal tumors by enteroclysis and CT with pathological correlation*. *Eur.Radiol.* 7: 625-642, 1997
10. Pesquera GS: *A method for the direct visualization of lesions in the small intestine*. *AJR*, 22: 254-257, 1929
11. Gershon-Cohen J, Shay H: *Barium enteroclysis. A method for the direct immediate examination of the small intestine by single and double contrast techniques*. *AJR*, 42: 456-458, 1939
12. Sellink JL: *examination of the small intestine by means of duodenal intubation*. Igaku Shoin, Tokyo, 1971
13. Herlinger H: *A modified technique for the double contrast small bowel enema*. *Gastrointest Radiol*, 3: 201-207, 1978
14. Maglinte DDT, Lappas JC, Chernish SM et al: *Intubation routes for enteroclysis*. *Radiology* 158:553, 1986
15. Badea R, Dumitrașcu DL: *Tubul digestiv*. In: Badea RI, Mircea PA, Dudea SM, Stamatian F (ed) *Tratat de ultrasonografie clinică*. Vol. I, Editura Medicală, București, 2000, 274-357
16. Schmutz GR, Benko A, Fournier L, Peron JM, Morel E, Chiche L (1997) *Small bowel obstruction: role and contribution of sonography*. *Eur. Radiol.* 7: 1054-1058
17. Odegaard S, Nesje LB, Molin SO, Gilja OH, Hausken T: *Three-dimensional intraluminal sonography in the evaluation of gastrointestinal disease*. *Abdom Imaging* 24: 449-451, 1999

CAPITOLUL 3

TUMORILE DUODENULUI

1. TUMORILE BENIGNE ȘI CLASIFICAREA ANATOMO-PATOLOGICĂ

1. TUMORILE EPITELIALE ALE DUODENULUI

2. TUMORILE STROMALE (CONJUNCTIVE)

3. NEURINOAMELE ȘI PARAGANGLIONUL GANGLIOCITIC

4. TUMORILE MALIGNNE ALE DUODENULUI

5. TUMORILE ENDOCRINE DUODENALE (CARCINOID, SOMATOSTATINOM, GASTRINOM)

◆ ◆ ◆

3.

3.1. TUMORILE BENIGNE ALE DUODENULUI.

Tumorile benigne ale duodenului sunt afecțiuni mai puțin rare decât s-a apreciat până în prezent, reprezentând 12-13% din tumorile intestinului subțire. Se localizează pe prima porțiune a duodenului, dar pot apare și pe alte segmente, distribuite până la nivelul ileonului (1, 11).

Kay Blanchard și col., printr-un studiu amplu adunat din literatură între 1960-1966 constată 64 de tumori benigne duodenale a căror repartitie pe segmentele anatomice este diferită față de datele cunoscute până în prezent. Localizarea duodenală a tumorilor stromale benigne este de 50% pe D₂, 9% D₁, 11% D₃ și 7% pe D₄. Tumorile benigne în general sunt mult mai frecvente decât cancerul a cărui predilecție este pe D₂ (85).

Anatomie patologică

Structura anatomo-patologică a tumorilor benigne duodenale este în funcție de țesutul de origine: epitelială sau conjunctivă și ca urmare au o mare varietate histologică.

Clasificarea histologică a tumorilor intestinului subțire după Agenția Internațională de Cercetare a Cancerului (IARC) și OMS (2001).

<u>Tumori epiteliale</u>	<u>Tumori non-epiteliale</u>
<u>Adenoame</u>	-Lipom
-Tubular	-Leiomiom
-Vilos	-Leiomiosarcom
-Tubulo-vilos	-Angiosarcom
-intraepitelial neoplazia	-Sarcomul Kaposi
<i>displazia asociată cu boli</i>	-Gastrointestinal stromal tumors
inflamatorii cronice	<u>Limfoame maligne</u>
-Neoplasm glandular intraepitelial	(Boala lanțurilor grele)
cu malignitate ridicată	-Imunoproliferative small intestine diseases
<u>Carcinoamele</u>	-Limfom accidental cu celule B de
-Adenocarcinoame	

-Adenocarcinomul mucos	tip M.A.L.T.
-Adenocarcinomul în „inel cu pecete”	-Mantle cell lymphoma
-Carcinomul squamos	-Limfom difuz cu celule B mari
-Carcinomul adenosquamos	-Limfom Burkitt
-Carcinomul medular	-Limfom Burkitt-like/atipical Burkitt lymphoma
-Carcinomul nediferențiat	-Limfoame cu celule T asociate cu enteropatii nespecifice
	-Polipi (hiperplastici, Peutz-Jeghers, juvenili)

Clasificarea TNM a tumorilor intestinale (numai pentru carcinoame)

T = Tumoră primară

T_x = Tumoră primară care nu poate fi evaluată

T_0 = Nu există semne de tumoră primară

T_{is} = Carcinom „in situ”

T_1 = Tumora invadează lamina propria sau submucoasa

T_2 = Tumora invadează și musculara proprie

T_3 = Tumoră ce invadează prin musculara proprie, seroasa sau țesutul perimuscular non-peritoneal (mezenter sau retroperitoneu cu extensie de 2 cm sau mai puțin)

T_4 = Tumora perforază peritoneul visceral sau invadează direct alte organe sau structuri (alte anse intestinale, mezenterul sau retroperitoneul) mai mult de 2 cm sau peretele abdominal prin seroasă

N = Noduli limfatici regionali

N_x = Noduli limfatici care nu pot fi depistați

N_0 = Nu există metastaze în ganglionii regionali

N_i = Prezența de metastaze regionale

M = Metastaze la distanță

M_x = Metastaze la distanță care nu pot fi evaluate

M_0 = Nu există metastaze la distanță

M_i = Metastaze la distanță

Stadii

Stadiul 0 = $T_{is} = N_0 = M_0$

Stadiul 1 = $T_{1/2} = N_0 = M_0$

Stadiul 2 = $T_{3/4} = N_0 = M_0$

Stadiul 3 = any T = $N_i = M_0$

Stadiul 4 = any T = any N = M_i

Aceste clasificări sunt valabile pentru toate tumorile intestinale cu excepția stadializării T.N.M. care se aplică numai tumorilor maligne.

3.1.1. TUMORILE EPITELIALE ALE DUODENULUI

Duodenul ocupă un rol important în fiziologia și fiziopatologia tubului digestiv. Este situat în partea superioară a abdomenului, în cea mai mare parte retroperitoneală, în contact strâns cu coloana vertebrală, cu vasele mari, fiind înglobat într-o rețea limfatică abundentă. Are rapoarte importante cu organele de vecinătate: stomac, pancreas, căi biliare, ficat, etc., ceea ce explică extinderea cu ușurință a proceselor patologice (de vecinătate).

Anatomic duodenul are formă semicirculară (C sau potcoavă) și i se descriu patru porțiuni (Fig. 14).

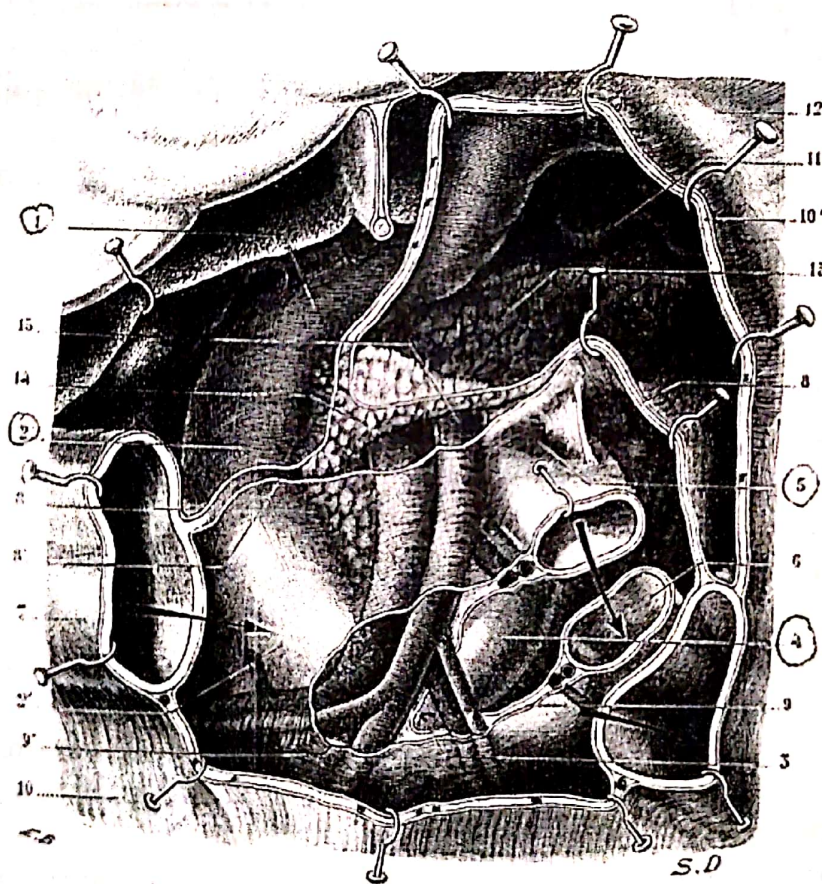


Fig. 14. Porțiunile și rapoartele duodenului (131).

Prima porțiune, D₁, continuă pilorul, având un traiect ascendent și anteroposterior de la pilor la colul veziculei biliare. Are două porțiuni: una superioară, mobilă, intraperitoneală având structură asemănătoare pilorului și una distală retroperitoneală, fixă având rapoarte anatomice importante cu elementele pediculului hepatic și vena cavă inferioară.

Porțiunea a doua, D₂, este descendentă, situată retromezocolic și înaintea rinichiului drept și venei cave inferioare. În concavitatea duodenului se află atașat capul pancreasului cu care face corp comun și nu este detașabil chirurgical. Pe peretele intern al lui D₂ se află ampula lui Vater, nivel la care se deschide calea biliară principală și canalul Wirsung.

Porțiunea orizontală, D₃, este situată retromezocolic, marginea superioară vine în contact cu procesul uncinat al pancreasului. Traiectul este orizontal și ușor ascendent spre stânga, fiind prins în pensa aorto-mezenterică.

Porțiunea a patra, D₄, este segmentul ascendent care încrucișează anterior coloana vertebrală și aorta. La acest nivel peritoneul formează fosetele duodenale. Se termină la nivelul unghiului duodeno-jejunal suspendat de mușchiul lui Treitz.

Din punct de vedere topografic, duodenul este împărțit în trei zone în raport cu ampula lui Vater, care are o deosebită importanță medico-chirurgicală:

- zona supraampulară (suprapapilară) cuprinsă între pilor și ampula Vater;

- zona subvateriană (infrapapilară) situată între ampula Vater și joncțiunea duodeno-jejunală;

- o zonă mijlocie corespunzătoare ampulei (peripapilară), cea mai importantă anatomo-chirurgical, datorită existenței canalelor biliare și Wirsungului care se deschid aici și au o patologie variantă și complexă.

Mucoasa duodenală continuă în partea superioară pe cea gastrică, iar la nivelul unghiului duodeno-jejunal este în continuare cu cea jejunală.

Un număr important de tumori benigne duodenale evoluează timp îndelungat, sunt de regulă asimptomatice și nu permit un diagnostic precoce ceea ce explică în bună parte eșecurile și surprizele.

Perfecționarea mijloacelor de explorare radiologică care folosesc diferite tehnici, permit stabilirea diagnosticului, uneori cu acuratețe, cum ar fi: *duodenografia hipotonă, ecografia* și mai ales *endoscopia*.

Aceste explorări (vezi capitolul II) au creat individualitatea tumorilor duodenale nemaifiind etichetate ca boli ale intestinului și în acest fel au devenit mult mai accesibile la o terapie adecvată.

Primele date de patologie tumorală au fost furnizate de constatările necropsopice. Hamburger (cit. de 6) a descris primul cancer de duoden în 1746, iar cu un an mai târziu, Morgagni comunică primul schir al duodenului.

Creșterea numărului de publicații referitoare la tumorile intestinale este evidențiată de statistica Kay Blanchard și col., care adună din literatura mondială între 1960-1996, 1074 tumori benigne din care 153 de tumori duodenale benigne a căror localizare a fost: 17,1% pe D₁, 50% pe D₂, 17,2% pe D₃ și 10,9% pe D₄. Deși literatura atrage atenția asupra frecvenței

maxime a tumorilor pe D₁, acest studiu precizează că cele mai multe sunt pe D₂ (50%) (85).

La noi în țară au existat numeroase comunicări, dar cazuistica fiind redusă ca număr nu a permis să se tragă concluzii de ordin general. Au publicat: Angelescu, Făgărășanu, Popescu, Chipail, Pleșa etc.

Aceste publicații au precizat că numărul tumorilor duodenale este mult mai mare în raport cu lungimea sa, nefiind depășită decât de ileonul terminal.

Formele anatomo-patologice sunt reprezentate de: *adenoame*, *lipoame*, *leiomiome*, *neurinoame* etc.

3.1.2 ADENOMUL

Este o tumoră frecventă, asemănătoare ca structură cu cele colonice. Reprezintă aproximativ 10% din totalitatea tumorilor intestinale (11, 59). Se prezintă sub 3 aspecte:

- adenomul tubular (polipul adenomatos)
- adenomul vilos (polipul vilos)
- adenoame mixte.

3.1.2.1 Polipul adenomatos (adenomul) al duodenului poate fi *unic* (adenom) sau *polip solitar* și *multiplu*. Polipul solitar este frecvent localizat pe porțiunea proximală a intestinului și duodenului și diminuează către porțiunea terminală a ileonului, unde de regulă există *polipi multipli*.

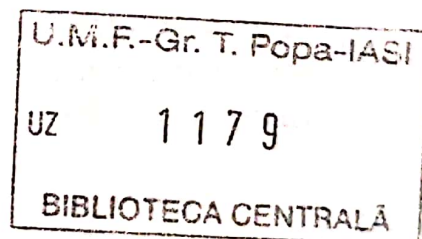


Fig.15. Polip adenomatos bulbo-duodenal (130).

Aspectul macroscopic al polipilor adenomatoși poate fi apreciat cu ocazia unui examen endoscopic. Polipii mari au o colorație roșie purpurie iar cei mici au culoarea mucoasei duodenale sănătoase (7).

Tumora poate fi sesilă sau pediculată cu diametrul între 1-5 cm a căror evoluție este de regulă către lumenul intestinal; mai rar subseros și excepțional deformează seroasa (85). Extremitatea proeminentă a formațiunii este netedă sau lobulată, de consistență moale.

Microscopic

Adenomul tubular conține o stromă fibroconjunctivă similară ca structură cu lamina proprie normală a duodenului. Deseori tubul conține un țesut fibro-vascular care se continuă cu submucoasa prezentând uneori dilatații chistice (11, 20, 30). Tumorile care sunt mai mari de 2 cm prezintă uneori o pronunțată displazie care variază de la un polimorfism nuclear redus la forme anatomice de „cancer invaziv” (7, 28).

Epiteliul adenomatos are o hiper celularitate cu lungirea și stratificarea nucleilor iar *displazia* este clasificată pe baza alterării celulelor epiteliale mucoase.

În *displaziile severe* glandele devin mai aglomerate și neregulate în formă și mărime. Adenomul nu prezintă invazia muscularii mucoase, ceea ce atestă caracterul său benign. Leziunile displazice severe situate intramucos sunt considerate drept „*carcinom in situ*” prezent în 10% din tumorile rezecate endoscopic (7, 11, 64). Riscul de malignizare crește odată cu dimensiunile adenomului.

Adenoamele mai mici de 1 cm pot conține în 1% din cazuri un „*carcinom invaziv*”, când dimensiunea este situată între 1-2 cm în 10% sunt semne de malignitate, în adenoamele mai mari de 2 cm în 35% sunt canceroase (29).

Perzin și col. (55) arată că nu există nici o corelație între mărimea adenomului și posibilitatea de malignizare. Autorii sugerează că nici o leziune mai mare de 0.5 cm nu poate avea caracter invaziv, dar numai până la verificarea biopsică a acestora. Proliferarea adenoamelor tubulare este limitată de *muscularis mucosae*. Membrana bazală este prezentă atât la nivelul de contact între epiteliul de suprafață și țesutul conjunctiv, cât și în jurul glandelor, ceea ce atestă caracterul benign al formațiunii. Ruperea membranei bazale la ambele forme de polipi reprezintă un semn sigur de malignitate (10).

Tabloul clinic

Adenoamele duodenale sunt în cea mai mare parte asimptomatice o lungă perioadă de timp. Deseori ele reprezintă o surpriză intraoperatorie sau necropsică. Uneori se instalează un sindrom dispeptic manifestat prin: *dureri epigastrice* cu caracter difuz, de intensitate redusă, *eructații*, *balonări post prandiale* sau chiar *semne clinice ulceroase*. Administrarea de inhibitori H₂ poate ameliora sau chiar duce la dispariția semnelor, creând confuzii de diagnostic.

Evolutiv pot apare complicații:

Hemoragia digestivă este posibilă datorită ulcerăției mucoasei. Aceasta poate avea aspect de *hemoragii oculte* cu instalarea unui sindrom anemic sau poate lua aspectul de melenă.

Când adenomul este localizat în regiunea peripapilară poate determina *icter mecanic* prin compresiune. *Obstrucția* duodenului prin tumori de

oarecare dimensiuni determină fenomene de ocluzie înaltă. Rareori se poate produce *perforație duodenală* cu reacție peritoneală consecutivă (12).

Examenul obiectiv nu oferă date concludente. Uneori se poate percepe o împăstare dureroasă în hipocondrul drept la presiune fără semnificație diagnostică.

Explorări paraclinice

1. *Examenul radiologic standard* (vezi capitolul II Explorări) cu substanță baritată efectuat în continuarea examenului gastric poate fi uneori negativ. De regulă polipii adenomatoși sunt situați pe D₁ și D₂ suprapapilar. Când sunt mici pot trece neobservați. Bulbul duodenal sau segmentul pe care se află tumora nu este deformat, conturul este continuu.

De obicei, adenomul are formă rotundă sau ovalară și dă imagine lacunară, când sunt multiple sau polilobate apare o *imagine multiloculară* bine delimitată și înconjurată de o linie opacă.

Formațiunile sunt vizibile atunci când substanța de contrast este în *strat subțire* și se efectuează radiografii în toate pozițiile (13).

2. *Duodenografia hipotonă* folosește *glucagen* care determină opacifierea temporară a duodenului asigurând o excelentă vizualizare a mucoasei duodenale și permite diferențierea formațiunilor infiltrative de cele inflamatorii precizând diagnosticul cu acuratețe.

3. *Endoscopia* este metoda care vizualizează leziunea, stabilește topografia, numărul și aspectul tumorii. Poate preleva probe pentru biopsie și chiar efectua rezecția tumorilor pediculate.

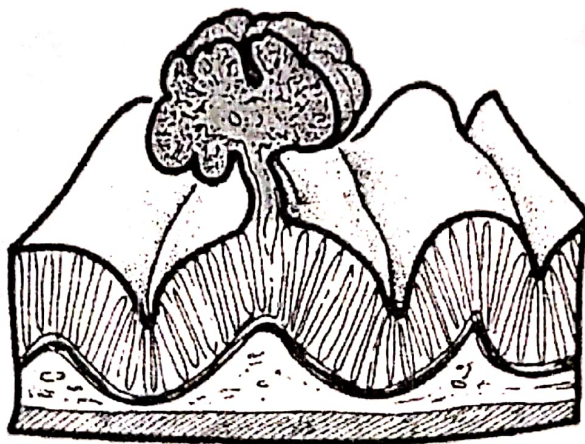


Fig. 16. Adenom tubular. (132)

4. *Ultrasonografia duodenală* este mult utilizată deoarece se obțin imagini foarte bune atât ale peretelui duodenal cât și a structurilor de vecinătate. Permite vizualizarea formațiunilor mici sau suspecte endoscopic (Fig. 16).

5. *CT* precizează diagnosticul în 97% din cazuri și diferențiază tumorile benigne de cele maligne.

Tratamentul

Este numai chirurgical. Polipii mici și pediculați vor fi rezecați *endoscopic*. În cazul formațiunilor mari și complicate se va interveni prin chirurgie clasică. Se poate efectua: *duodenotomie* cu excizia formațiunii. *Duodenectomia segmentară* în special pentru formațiunile distale, când există semne de maglizare. Gastroenteroanastomoza se poate practica ca metodă paliativă în cazurile neextirpabile.

3.1.2.2. Adenomul glandelor Brunner (*Brunneroma*)

La nivelul duodenului glandele Brunner sunt situate în submucoasă, iar canalele lor perforează musculara mucosae și se deschid în criptele Lieberkuhn. Sunt aranjate în lobuli lăsând între ele zone lipsite de glande.

Glandele sunt mai abundente în porțiunea supraampulară a duodenului și în țesutul care înconjoară ampula Vater.

Robertson (cit. de 11) atrage atenția că aceste glande sunt foarte pasive, deoarece evolutiv celulele nu suferă modificări în momentul apariției unor influențe anormale.

Brunneromul este forma cea mai comună de hiperplazie nodulară a duodenului constituind aproximativ 10% din tumorile acestuia (6, 17).

Din punct de vedere anatomic multiplicarea glandelor Brunner se poate prezenta fie sub formă sesilă (frecvent) sau sesilă cu aspect nodular difuz care nu depășesc 1 cm, dar pot să se dezvolte până la 12-20 cm (17, 21, 25).



Fig. 17. Adenom al glandei Brunner în duodenul proximal (130).

Tumorile glandelor Brunner sunt localizate de regulă pe D₁, rareori pe D₂ și excepțional în rest. S-a emis ipoteza că un factor favorizant al apariției acestor tumori ar fi infecția cu *Helicobacter pylori*.

Kovacevi și col. au efectuat un studiu prospectiv pe 19.100 de pacienți care au suportat o endoscopie gastrointestinală în 2 clinici din Zagreb și au stabilit:

-Existența adenomului Brunner a fost precizată prin examen histologic recoltat din polipi-4 observații și prin polipectomie endoscopică la alți 3

pacienți. Deasemeni s-au efectuat biopsii din mucoasa antrului și corpului gastric pentru a se identifica gastrita produsă de *H. pilori*. Duodenita asociată cu metaplazia gastrică a fost prezentă la 6 pacienți. Tratamentul antibiotic ca și polipectomia endoscopică a dus la dispariția în scurt timp a fenomenelor locale.

Autorii studiului precizează că deși numărul de pacienți este limitat, infecția cu *H. pilori* este un factor patogenic important deși mecanismele intime nu se cunosc (20, 25).

Tabloul clinic

În majoritatea cazurilor adenoamele Brunner de dimensiuni mici rămân asimptomatice o lungă perioadă de timp; fiind descoperite întâmplător cu ocazia unei endoscopii, laparotomii sau la necropsie. De aceea diagnosticul este dificil din cauza absenței unui tablou clinic caracteristic. Totuși unele semne: *dureri* epigastrice spontane și la presiune în hipocondrul drept, balonare, vărsături și uneori *hemoragii* digestive superioare sau oculte, atrag atenția asupra suferinței digestive, declanșându-se explorarea paraclinică fără de care precizarea nu se poate face. Astfel:

Examen radiologic cu substanță de contrast rămâne deseori negativă când tumorile sunt de dimensiuni mici. Tumorile mari - determină un defect de umplere (image lacunară), obișnuit sesil sau pediculat situat de regulă pe D_1 și rareori pe D_2 (17).

Duodenofibroscopia este un examen indispensabil care precizează numărul, mărimea, sediul, aspectul tumorii, prezența de sânge și permite biopsia care reprezintă elementul important pentru precizarea diagnosticului.

Ecoduodenoscopia (Fig. 17) este o importantă metodă de explorare pentru că stabilește relația care există între formațiune, mucoasa duodenală și organele din jur.

CT este explorarea care evidențiază tumorile și permite stadializarea.

Tratamentul

Tratamentul adenomului Brunner este de regulă chirurgical. Indicația este justificată de tumori ce determină tulburări clinice – *hemoragii* sau *obstrucții* care necesită operație de urgență. *Metodele* de tratament sunt în raport cu datele obținute prin fibroscopie:

-*polipectomia endoscopică* (25) indicată când formațiunea este pediculată. În tumorile sesile de dimensiuni mai mari, complicate, extirparea chirurgicală se impune prin duodenotomie, avându-se în vedere a se ridica și un burelet de mucoasă împreună cu tumora. În formele cu *hiperplazie adenomatoasă difuză* a glandelor și în funcție de manifestările clinice se va efectua: rezecția transduodenală, duodenopancreatectomie cefalică sau gastro-jejunoștomie în formele inoperabile. Malignizarea Brunneromului este posibilă și tratamentul este identic cu celelalte forme de cancer intestinal.

După excizia Brunneromului, post-operator se vor administra obligatoriu inhibitori H_2 . (17, 20, 27).

3.1.2.3. Adenomul vilos

Adenomul vilos (polip vilos, adenom papilar etc.) este o tumoră duodenală rar întâlnită, în jur de 1% (28). *Anatomo-patologic*, acest polip este considerat o formă particulară a polipului adenomatos cu care de regulă coexistă.

Macroscopic aspectul polipului vilos este asemănător cu a tumorilor viloase colice. Formațiunile sunt bine delimitate, frecvent sesile, rareori pediculate, de consistență moale, ușor sângerândă. Dimensiunile sunt variabile între 5mm până la 10-12 cm (29). În general se consideră că tumorile viloase duodenale ating rar dimensiuni mari. Mai mult de $\frac{1}{2}$ au peste 2 cm în diametru și provin direct din mucoasă printr-o suprafață largă, extinzându-se ocazional circumferențial (2, 28). Baza de implantare în mucoasa din care provine rămâne suplă. Sunt de regulă tumori unice mai rar multiple (Fig. 18).

Microscopic vilozitățile au un ax conjunctivo-vascular cu stromă redusă „tapetat de un țesut epitelial neoplasic, cu mitoze frecvente, dar fără atipii, iar franjurile proemină în deget de mână” (16, 31).

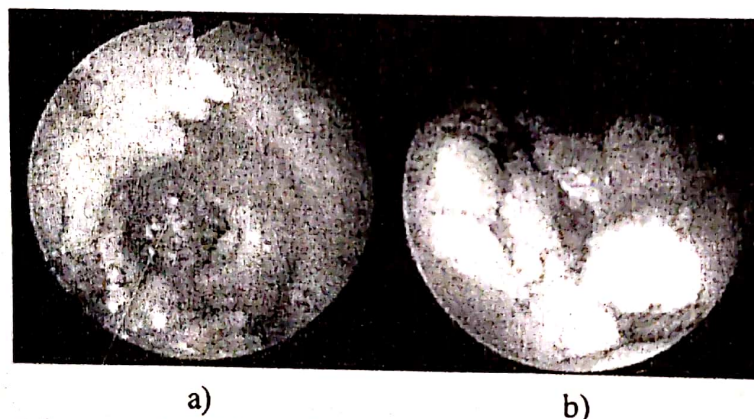


Fig. 18. Adenom vilos al bulbului duodenal: a) polipi multilobați; b) (130)

Histopatologic se constată fenomene de displazie a adenomului vilos, comparabilă cu cea a adenomului tubular, cu deosebirea că cel vilos conține focare de carcinom (29). În cazul polipilor mai mari de 1 cm, riscul de malignizare este de 10 ori mai mare față de cel tubular. *Displazia* moderată sau severă este prezentă în formele sesile de adenom vilos.

Studii recente au stabilit că adenoamele mai mari de 2 cm conțin în $\frac{1}{3}$ din cazuri aspecte de *carcinom invaziv* în momentul rezecției iar 42% suferă o transformare malignă având o evoluție adenom-carcinom similară cancerului colic (7, 28, 29). Ca urmare, la bolnavii cu tumori viloase duodenale se impune efectuarea colonoscopiei pentru a depista eventual existența unui cancer colic sincron.

Partea superficială a acestor adenoame are de regulă un aspect histologic benign iar zonele de neoplazie sunt situate profund, de unde necesitatea examinării multiple și atente (28).

3.1.2.4 Adenomul tubulo-vilos

Un număr important de polipi adenomatoși pot avea caractere mixte: *tubulare* și *viloase* cu aspecte corespunzătoare celor 2 forme. Sunt formațiuni intermediare constituite din 20% caractere tubulare și sub 80% viloase (30). Au o mărime și distribuție intermediară formelor descrise, considerându-se că formațiunile mai mari de 2 cm prezintă un risc redus de malignizare (29, 30).

Tabloul clinic al celor 2 forme descrise este necaracteristic. Durerea epigastrică, tulburările de tranzit datorită secreției exagerate de mucus al tumorilor viloase, rar întâlnită în localizările duodenale în comparație cu cele colice. Evolutiv, tumorile viloase se complică cu fenomene care pun uneori probleme de tratament de urgență (45), astfel:

-*hemoragia digestivă* – 29% poate fi masivă sau ocultă când se instalează o anemie de cauză necunoscută (30).

-*ocluzia înaltă* – 36% determinată de obstrucția duodenală de către o tumoră viloasă mare, excepțional poate fi produsă prin invaginare (30).

Localizarea ampulară sau periampulară a tumorilor viloase poate determina fenomene de compresiune cu instalarea *icterului mecanic* care se confundă cu ampulomul vaterian. Chiar și în cazurile în care există aceste semne, diagnosticul clinic nu poate fi precizat decât numai prin explorări suplimentare:

Explorări paraclinice

Examenul radiologic, determină ca la orice tumoră benignă o imagine *lacunară*. În 1930 Waters (citată de 53) descrie pentru prima dată aspectul radiologic al tumorilor viloase care conțin multiple arii rotunde, transparente, prin care se pun în evidență ramificații fine ale procesului vilos. Aceste arii au aspectul bulelor de săpun sau a pensulei de pictură. Aspectul general este *conopidiform* amintind țesutul *cerebriform*. Numai 1/3 dintre pacienți au acest aspect al tumorilor viloase duodenale (Fig. 18) deși 95% din formațiunile tractului digestiv pot fi întâlnite la acest nivel.

Duodenofibroscopia este specifică, sensibilă și tranșantă în a identifica leziunile duodenale. Aceasta stabilește prezența leziunii, caracterul ei *unic* sau *multiplu*, aspectul și sediul tumorii. Polipul poate fi pediculat (mai rar) sau sesil, permițând efectuarea de biopsii care vor preciza diagnosticul.

Depistarea tumorilor viloase duodenale impune de regulă efectuarea *colonoscopiei* pentru a exclude tumorile sincrone de colon.

Ultrasonografia duodenală (pe cale orală sau transgastrică) este indicată numai după precizarea diagnosticului prin biopsie endoscopică cu

scopul de a aprecia *invazia tumorală intra și extraperitoneală* la distanță și indică metoda de tratament.

CT fixează diagnosticul și poate diferenția adenoamele de carcinoame.

Diagnosticul este dificil din cauza rarității acestor forme de adenom și a tabloului clinic necaracteristic. Majoritatea pacienților vin în stadii tardive la consult când tumora este deja în stadiul de carcinom invaziv.

Ciresi și col. publică un studiu rezultat din investigarea a 45 de pacienți cu tumori vilozase, din care 17 erau benigne iar 32 maligne. Simptomul care a atras atenția asupra suferinței digestive a fost în 29% din cazuri, hemoragia (45).

În 1997, Julie Berckley și col., analizând evoluția a 192 de pacienți cu tumori vilozase a constatat că 12% aveau carcinoame non-invazive iar 30% carcinoame invazive identificate după excizie (53).

Tratament

Ținând cont de evoluția nefavorabilă a acestor tumori, se impune de regulă excizia chirurgicală sau endoscopică. Dat fiind caracterul secretant al tumorilor se pot produce tulburări hidroelectrolitice importante care impun o reechilibrare corectă, combaterea anemiei, a hipoproteinemiei și tratarea deficiențelor organice.

Pe baza datelor obținute prin explorare (endoscopie, Rx, etc.) metodele de tratament vor fi indicate în funcție de acestea:

- tumora pediculată va fi *excizată endoscopic* dacă nu sunt semne evidente de malignizare;

- tumora cu bază largă de implantare cu semne endoscopice și histopatologice de malignizare - va fi indicată duodenopancreatectomia cefalică Wipple ca singură metodă oncologică;

- când examenul ultrasonografic intraduodenal și biopsia arată că procesul invaziv nu a depășit membrana bazală, este suficientă *excizia locală* a tumorii cu un burelet de mucoasă. Recidiva este posibilă chiar la scurt timp după operație (56).

Farnell și col. au examinat rezultatele la distanță a 86 de pacienți operați pentru tumori vilozase și au remarcat: 64 pacienți (74%) aveau adenoame cu „cancer in situ” iar 19 pacienți (22%), cancere invazive. Recidivele s-au produs la 50 pacienți la care s-a practicat *excizie locală* din care: 15 pacienți au avut recurența la scurt timp după intervenția primară; 32% recidive la 5 ani și 43% recidive la 10 ani. Au existat și la 24% din pacienți recidive după intervenții pentru adenocarcinom (56).

Recurența a fost explicată prin prezența polipozei duodenale și nu a mărimii tumorii, în timp ce reapariția formațiunilor după excizia locală a fost rezultatul probabil al malignității. Ca urmare se impune ca selecționarea pacienților cu tumori aparent benigne trebuie făcută minuțios iar postoperator se va institui monitorizarea: endoscopic, ultrasonografic intraduodenal, radiografic la intervale regulate. Se atrage atenția că în

tumorile care au caractere maligne deosebite, duodenopancreatectomia cefalică rămâne singura metodă de tratament oncologic radical.

Tumori stromale

3.1.3. LEIOMIOMUL

Tumora benignă ce se dezvoltă din musculatura netedă a duodenului. Primul leiomiom a fost descris de Hoffmeister (cit. de 6) în 1935. Acesta reprezintă 15% dintre tumorile benigne ale duodenului.

Anatomopatologii au schimbat denumirea leiomioamelor și leiomiosarcoamelor în *tumori cu celule stromale*. Schimbarea acestor denumiri a suscitat discuții și controverse în literatură. Indiferent dacă există sau nu caractere musculare netede acestea nu au nici o importanță prognostică. Este absolut necesară această clasificare a tumorilor musculare netede în leiomioame și leiomiosarcome, deoarece au o importanță clinică deosebită (62, 63). Vom păstra în descrierea noastră denumirea anterioară a acestor leziuni.

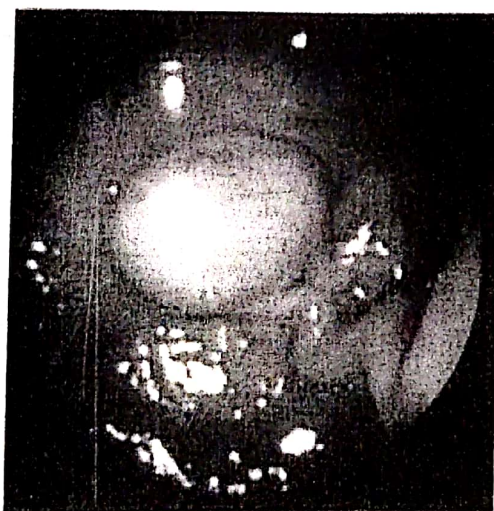


Fig. 19. Leiomiom duodenal submucos (130).

Localizarea pe duoden este variabilă după autori. Kay Blauchard și col. pe o statistică între 1960-1966 constată 64 de leiomioame repartizate astfel: D₁ - 14.1%, D₂ - 50%, D₃ - 17.2% și D₄ - 10.9% (62, 63) în timp ce în clasificarea Mourat localizarea pe D₁ este cea mai numeroasă - 58.8% (62, 85).

Vârsta la care aceste tumori se întâlnesc este între 10 - 88 ani cu o medie de vârstă de 56 ani, din care 54% erau bărbați.

Dimensiunile tumorale sunt variabile și pot atinge 6 -8 cm și chiar mai mult (40).

Miettinen și col. publică 167 cazuri de tumori duodenale pe care le analizează patologic, imunohistochimic și genetic, stabilind: 6 leiomioame, 5 leiomiosarcoame, la care se adaugă 47 tumori Kit pozitive, 10 pacienți cu neurofibromatoză de tip I, din care 6 cu tumori gastro-intestinale multiple și 3 cu aspect malign. În total 86 pacienți cu tumori mai mari de 5 cm și cu mitoze multiple (HPTr=21) mor din cauza bolii, în timp ce bolnavii cu tumori între 2 și 5 cm cu activitate mitotică $L_5/50\text{HPF}$ au un procentaj crescut de recurență.

Evoluția anatomică în raport cu lumenul intestinal (duodenal) are loc după Prișcu (10) în 3 modalități (Fig. 20):

-dezvoltare intraluminală – 38.5%, formațiunea provine din submucoasă și proemină în interiorul lumenului duodenal, acoperită de mucoasă normală. Datorită unei circulații arterio-venoase deficitare se poate produce necroza țesutului tumoral sau ulcerarea mucoasei de înveliș, determinând hemoragia. Obstrucția și stenoza duodenală este posibilă datorită dimensiunilor tumorale (62, 63);

-dezvoltarea intraparietală – 13.2% sunt tumori de dimensiuni mici situate intramural, acoperite de mucoasă sănătoasă și sunt asimptomatice;

-dezvoltarea subseroasă - 28.6%, tumora se dezvoltă în afara lumenului duodenal (fig. 7). Evolutiv, aceste tumori pot determina necroză tumorală și uneori apariția unui hemoperitoneu (85).

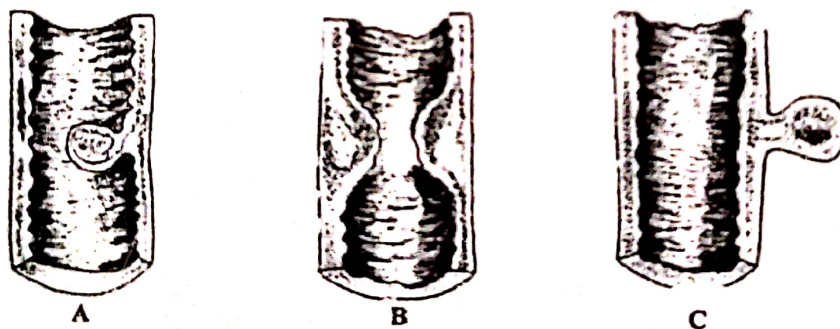


Fig. 20. Dezvoltarea tumorii în raport cu lumenul intestinal:
A –endoluminală; B – în grosimea peretelui; C – subseroasă (12).

Leiomioamele sunt formațiuni bine delimitate, de consistență dură, incapsulate, de dimensiuni variabile, caractere care permit clivarea cu ușurință față de planurile înconjurătoare.

Histologic, structura leiomiomului este similară cu a tumorilor dezvoltate în oricare altă parte a tubului digestiv. Au o celularitate variabilă compusă din fibre musculare netede care formează uneori vârtejuri sau palisade (29) situate într-un țesut conjunctiv. Nucleii sunt aranjați paralel cu fibrele; uneori de dimensiuni mari, ceea ce nu este un semn de malignitate.

Suprimarea chirurgicală a acestor formațiuni este justificată de complicațiile pe care le pot produce, cât și prin posibilitatea de malignizare.

Tabloul clinic

Tumorile duodenale mici, situate intraparietal, sunt asimptomatice și ele reprezintă o descoperire întâmplătoare în cursul unor laparotomii. Pentru tumorile mai mari, bolnavii acuză un disconfort digestiv care nu este caracteristic leiomiomului. Pot apare: grețuri, senzație de vomă, dureri epigastrice care iau aspectul durerii ulcerose sau a unei colecistite sau pancreatite cronice.

Hemoragia – 52% sub formă *ocultă* sau *melenă* se datorește ulcerăției de mucoasă produsă prin tulburări circulatorii și compresiuni determinate de tumoră. Chiar dacă hemoragia se oprește, ea poate să se producă oricând, de unde necesitatea extirpării formațiunii (16, 30).

Obișnuit, hemoragia este de mică importanță, dar capabilă să determine o anemie a cărei cauză, la fel ca în toate tumorile duodenale, este greu de precizat. În localizările periampulare ale tumorii, poate să se instaleze *icterul mecanic* prin compresiunea CBP în traiectul său intramural, ceea ce creează confuzii de diagnostic.

Obstrucția duodenală – 16%, deși rară, este determinată de volumul mare al tumorii a cărei consecință este ocluzia înaltă cu tot cortegiul de fenomene cunoscute.

Examenul obiectiv este de regulă negativ. Rareori se poate palpa epigastric o formațiune dură și dureroasă.

Explorări paraclinice

Examenul radiologic cu substanță baritată evidențiază imagini lacunare rotunde sau ovalare, perfect conturate, centrate de o ulcerăție în cazul leiomioamelor mari cu aspect de cocardă (43).

Duodenografia hipotonă dă o excelentă vizualizare a mucoasei, descoperind formațiunea (le), stabilind topografia, numărul și relațiile cu elementele anatomice vecine.

Duodenofibroscopia este un examen de finețe, specific, sensibil, identificând tumora și aspectul mucoasei. Pune în evidență existența ulcerăției și a sângerării. Permite efectuarea de biopsii.

CT ajută la diagnosticul tumorilor musculare situate submucos, a prezenței de calcificări și relația pe care acestea le au cu organele vecine. Examenul este pozitiv în 97.6%.

Ultrasonografia duodenală descoperă formațiunile mici și arată relația cu peretele duodenal al tumorilor sub 4 cm. Detectează de asemenea 81.8% dintre leiomioamele, metastazele și necroza tumorală centrală.

Arteriografia este rareori utilizată, ajută la precizarea existenței tumorilor subseroase, mai ales a acelor care sângerează. Pentru tumorile exofitice, aspectul este caracteristic – de tumoră roșie (tumor blush).

Pentru formele malignizate există o circulație arterială și venoasă abundentă. Este dificil de a diferenția arteriografic formele benigne de cele maligne. La ora actuală angiografia este utilizată în descoperirea a 81.8% din leiomiosarcoame.

Diagnosticul clinic pozitiv este dificil din cauza lipsei unei simptomatologii caracteristice, așa că precizarea se face paraclinic.

Tratament

Tipul de tratament selectat pentru leiomiomul duodenal depinde de localizarea tumorii, de mărimea și prezența ulcerărilor precum și de condițiile generale ale pacientului.

Dacă tumora este localizată pe prima porțiune a duodenului rezecția segmentară cu gastrectomie parțială este în general acceptată. În tumorile de dimensiuni mari localizate pe D₂ *duodenotomia* cu enuclearea tumorii poate fi utilizată pentru a evita duodenopancreatectomia cefalică. Dacă tumora este mare, ulcerată, procedeul clasic este numai duodenopancreatectomia cefalică.

În tumorile mici, pediculate, se practică *rezecția endoscopică*

3.1.4. LIPOMUL

Este o tumoră rară a intestinului care se localizează frecvent la nivelul duodenului și ileonului. Localizarea duodenală este pe peretele intern al D₂ și mai ales periampular.

Frecvent, lipomul duodenal este localizat submucos (90%), mai rar subseros. Poate fi pediculat sau sesil, unic sau multiplu (65). Formațiunile sunt rotunde sau ovalare de culoare galbenă, de consistență moale, încapsulate și acoperite de mucoasă normală.

Evoluează și crește încet, asociindu-se cu lipoame mezenterice și epiploice, determinând aspectul de lipomatoză difuză – *lipomatoza Odelberg* (12). Tumora este formată numai din grăsime cu aspect polilobat, amestecat uneori cu fibre musculare netede – *MIOLIPOMUL* – (68). Dimensiunile sunt variabile de la 2 la 8 cm, cu dezvoltare intraluminală, determinând uneori obstrucții duodenale.

Tabloul clinic

Având în vedere mărimea și constituția lor anatomică, lipoamele evoluează mult timp asimptomatic. Uneori pot prezenta semne clinice modeste, necaracteristice: *durere epigastrică difuză* cu caracter continuu sau intermitent. Durerea nu are ritmicitate și/sau periodicitate decât numai atunci când evoluează concomitent cu ulcerul duodenal (6, 65). Uneori se însoțește de grețuri și vărsături.

În aproximativ 25-30% lipoamele pot deveni manifeste printr-o complicație:

Hemoragie digestivă prezintă în 1/3 din cazuri, care se exteriorizează prin hemoragii oculte care determină *anemie* iar uneori apare sub formă de melenă. HDS este foarte rară. Atât anemia cât și melenă impune precizarea cauzei care a determinat-o (65).

Obstrucția duodenală este posibilă când tumora este mare și mobilă sau obstruează prin volum. Semnele clinice sunt de ocluzie înaltă.

Localizarea periampulară poate determina compresiuni care deși sunt elastice se pot însoți de tulburări de evacuare a secrețiilor bilio-pancreatice, cu instalarea unor fenomene inflamatorii sau colici, uneori *icter tranzitoriu* (63). Aceste fenomene explică asocierea lipomului cu unele afecțiuni cronice, biliare, pancreatice sau gastrice.

Examen paraclinic

Examenul radiologic standard constată imagine lacunară, uneori cu o ulceratie centrală, de formă rotundă sau ovalară cu contur regulat sau polilobat, radiolucenț.

Formațiunile intraluminale își schimbă forma și conturul în momentul compresiunii, constituind un semn caracteristic (Semnul Hurwitz) (63).

Duodenofibroscopia identifică formațiunea precizând dimensiunile, raportul tumorii cu peretele duodenal, aspectul mucoasei. Poate identifica prezența ulceratiilor și sângelui, permite biopsia care prin examen anatomo-patologic va fixa diagnosticul. Dacă fragmentul biopsic nu este suficient de profund, examenul histologic este neconcludent și se va repeta.

CT evidențiază o masă grăsoasă omogenă cu un grad de atenuare a imaginii (53). Lipoamele de regulă nu se malignizează. Liposarcoamele sunt excepționale.

Diagnosticul pozitiv este dificil chiar și atunci când lipomul este mare deoarece nu se palpează datorită caracterelor sale anatomice (moale, mobil, etc.). Apariția unei complicații acute (hemoragie sau ocluzie) impune intervenția de urgență fără a se putea preciza cauza exactă. De aici necesitatea endoscopiei.

Tratamentul este numai chirurgical și constă în extirparea tumorii fie pe cale *endoscopică* sau *chirurgicală*. Rezecția endoscopică este indicată în tumorile mici, pediculate, unice. Evoluția este fără complicații cu vindecare rapidă.

Când biopsia este neconcludentă, tumorile sunt mari sau sesile și pentru a preveni complicațiile, rezecția chirurgicală își găsește indicația. Este necesar ca înainte de a se efectua orice manevră de extirpare să se repereze papila pentru a se evita accidentele nedorite și grave.

Duodenotomia cu excizia lipomului este operația de ales. Dacă intraoperator se vor descoperi leziuni concomitente ele vor fi tratate în același timp. Evoluția postoperatorie este în general simplă.

3.1.5. NEURINOAMELE

Sunt formațiuni ce provin din proliferarea celulelor tecilor Schwan, a plexurilor nervoase din peretele duodenal.

Frecvența neurinoamelor în raport cu tumorile benigne duodenale este de 5% dar reprezintă 13% din totalitatea tumorilor intestinale.

Kwod și col. au analizat 64 de pacienți, clinicopatologic și imunohistochimic. Din cei 64 de pacienți, 12 prezentau Schwanoame pe care le-a comparat cu 15 leiomioame și 37 leiomiosarcoame. Schwanoamele sunt în general de consistență fermă, asemănătoare cauciucului, de culoare alb-gălbuie, sclipitoare, adesea cu suprafață trabeculară asemănătoare țesutului moale Schwanomatos.

Leiomioamele au fost dure, cu zone mari de culoare gri-roz, sau tumori multicolore cu modificări degenerative, în timp ce leiomioamele au fost asemănătoare celor uterine (83).

Tumorile neurogene duodenale se pot asocia cu neurofibromatoza digestivă sau cu boala Reichlinghausen (87).

Histologic, aceste tumori pot fi:

- neurofibroame (cele mai frecvente);
- Schwanoame;
- ganglionerinoame și paraganglionerinoame.

Aceste forme anatomo-patologice pot avea structuri asemănătoare histologic, ceea ce face dificilă diferențierea între ele (Fig. 21).



Fig. 21. Schwanom duodenal, aspect macroscopic (6).

Schwanoamele duodenale au o celularitate moderată cu pleiomorfism nuclear facil, semnificativ și rare aspecte mitotice. Sunt formate din celule fuziforme cu imagini palisadice (83, 84).

Imunohistochimic, analiza proteinei Ki67 și p53 este cea mai bună metodă de prognostic, mai ales când proteina Ki67 arată o poziție puternic

pozitivă, este un semn de prost augur. Schwanoamele cu proteina S100 și cu structură glială, fibrilară, dar cu proteină acid pozitivă dar negativă la c-kit demonstrează o evoluție favorabilă a tumorilor. În general, leiomiosarcoamele au o evoluție nefavorabilă către deces.

Tumorile neurogene duodenale sunt în general mici <2 cm, dar pot atinge și dimensiuni de 6-8 cm (69) determinând fenomene stenotice, localizate de regulă pe D₂.

Sunt localizate submucos, au în general aspect sesil și sunt descoperite cu ocazia unui examen gastro-intestinal ocazional sau în cursul unei laparotomii. Având în vedere dimensiunile reduse ale neurinoamelor duodenale, acestea rămân mult timp asimptomatice și pot deveni manifeste printr-o complicație (ocluzie, mai frecvent hemoragie). Obişnuit, dezvoltarea schwanoamelor este intraluminală și evolutiv pot determina ulceratii ale mucoasei însoțite de *hemoragii oculte* (mai frecvent) sau sub formă de *hematemeză și melenă* care impun intervenția chirurgicală (6, 82, 85). Dezvoltarea periampulară a unui neurinom determină *icter obstructiv* prin compresiune (90).

Diagnosticul clinic nu este decât rareori posibil, fiind de regulă precizat paraclinic. Prezența tumorii în regiunea epigastrică este o raritate.

Examene paraclinice

Examenul radiologic cu prânz baritat dă o imagine lacunară comună tuturor tumorilor benigne. Când sunt mici, examenul radiologic este negativ.

Duodenofibroscopia stabilește prezența tumorii, numărul, dimensiunea, situația în lumenul duodenal, precum și prezența ulceratiilor mucoasei.

Endosonografia duodenală este una din metodele moderne de explorare care stabilește relația tumorii cu țesuturile peretelui duodenal.

Okai și col. (88) au studiat 24 de pacienți prin această metodă care au fost ulterior operați. Rezultatele ultrasonografiei au fost: 19 leiomiosarcoame definite prin determinarea markerilor c kit (CD117) ce au fost pozitivi; 3 leiomioame desmin-pozitive și c kit negative și 2 schwanoame cu proteina S100 pozitivă și c kit negativă. Existența unui număr mai mare de 20 mitoze pe 50 de câmpuri indică malignitatea.

Ecogenitatea neurinoamelor este mai mică dar mai ridicată decât normal. Lobulația suprafeței acestora și existența unui halou marginal indică o tumoră malignă.

Analiza *imunohistochimică* cu proteina Ki67 și p53 reprezintă cea mai bună metodă de prognostic. Când cele 2 proteine sunt pozitive, evoluția pacientului este defavorabilă. Existența invaziei tumorale, a metastazelor, mărimea tumorii, importanța mitozelor și necrozelor celulare sunt parametri pentru diagnosticul de *malignitate a tumorilor nervoase și stromale duodenale* (89).

Tratamentul

-*medical* constă în reechilibrarea hidroelectrolitică, combaterea anemiei și a deficitului balanței ionice. Bolnavii icterici vor fi perfuzați cu seruri glucozate 5%, hepatoprotectoare, antibiotice.

-*endoscopic* este limitat la *rezecția tumorilor* mici, pediculate, fără semne macroscopice de malignitate. Biopsie.

- *chirurgical* este indicat în tumorile mari cu suspiciune de malignizare, cu fenomene obstructive duodenale sau biliare și în funcție de localizare se poate efectua: *excizia transduodenală* a tumorii, dacă nu sunt semne de malignizare sau dacă este nevoie *duodenopancreatectomie cefalică*.

3.1.6. PARAGANGLIONUL GANGLIOCITIC

Paraganglionul gangliocitic este o tumoră duodenală specific neuroendocrină, descoperită de regulă în mod accidental la un examen radiografic sau ca urmare a unei hemoragii gastrointestinale produsă prin ulcerarea mucoasei care îl acoperă. Majoritatea leziunilor sunt situate submucos și în general pediculate. Histologic, această tumoră este o asociere între: carcinoid, ganglioneurinom și paraganglion.

Tumora apare mai frecvent la bărbați (68%) iar vârsta medie este de 55 de ani. Aceste tumori își au originea într-un complex embriologic neuroinsular (92, 93).

Watanabe și col. (92) consideră că aceste tumori conțin 2 tipuri de celule: *argirafile* și *argentafile*, ceea ce explică proveniența lor embriologică.

Imunohistochimic straturile ulstrastructurale ale acestor tumori tipic *paraganglio-gangliocitic* au reacții celulare pozitive pentru: *enolaza specifică neuronală*, *cromografin*, *somatostatin*, *gastrină* și *proteina S100* (93). Creșterea markerilor arată puterea de proliferare a fibrei nervoase. Paraganglionul provine din paraganglionii reziduali sau normali și din ramurile viscerele ale nervului vag. Khen (cit. de 6, 95) consideră că histologic există 3 tipuri de celule: *epiteliale*, *ganglionare* și *celule Schwan*.

Dimensiunile acestor tumori sunt între 2-5 cm, localizându-se aproape exclusiv pe D₂ (88%) iar pe celelalte porțiuni între 4-8% (91).

Clinic pacienții prezintă *dureri epigastrice* uneori cu caracter ulceros sau mai frecvent existența de *melenă* ceea ce atestă prezența ulcerăției de mucoasă la nivelul tumorii. Datorită dimensiunilor tumorale se poate produce stenoza duodenală însoțită de fenomene ocluzive. Diagnosticul clinic nu poate fi precizat decât numai prin examen endoscopic.

Examenul radiologic. Imaginile obținute după administrarea prânzului baritat, au aspect *lacunar* asemănătoare oricărei tumori benigne.

Enteroclizisul, explorare de finețe care identifică tumora și stabilește relațiile acesteia cu țesuturile duodenale. De obicei tumora este situată pe D₂ și D₃.

Duodenofibroscopia este un examen de rutină care arată prezența tumorii ce poate fi pediculată sau sesilă.

CT confirmă prezența tumorii, mărimea, mobilitatea.

Tratamentul

În funcție de aspectul anatomic (sesil sau pediculat), de mărimea tumorii, se indică rezecția endoscopică. Pentru tumorile mari cu accidente hemoragice sau cu fenomene obstructive, dar fără semne de malignitate, excizia transduodenală sau duodenectomii segmentare sunt operații de ales (91).

3.2. TUMORILE MALIGNNE ALE DUODENULUI

Tumoriile maligne ale duodenului au fost citate pentru prima dată de Hamburger în 1746, apoi de Morgagni (citată de 6., 11, 13, 16).

Incidența cancerului de intestin este mult mai redusă decât a pilorului sau colonului, dar studiile lui Hoffman și Pack (citată de 11) efectuate pe 228 de cancere primitive, colectate de la autopsii au stabilit că aproximativ 45% sunt localizate pe duoden în ciuda faptului că dimensiunile sale sunt reduse.

Edges și col. analizând 350286 necropsii a constatat că tumora malignă a duodenului are o frecvență de numai 0.3%. Analiza efectuată de Resnick și Cooper pe 361 de cazuri de cancer de duoden culese din literatura până în 1968 au stabilit că tumorile sunt egal repartizate pe porțiunea deasupra și dedesuptul papilei și numai 17% sunt situate periampular (29). Topografic, tumorile au fost divizate în (11, 96):

- tumori supravateriene – parapilorică
- tumori perivateriene – paravateriene
- tumori subvateriene – prejejunale

Sunt afectate ambele sexe cu predominanță bărbații 4/1 iar vârsta medie este de 62 de ani. Cancerul de duoden nu se dezvoltă pe o leziune ulceroasă duodenală (11) iar aspectul anatomo – clinic este progresiv cu evoluție spre deces. Tumora are tendința să obstrueze lumenul duodenal, canalele biliare și pancreatice și să invadeze structurile înconjurătoare, pancreasul și vasele mezenterice.

Obstrucția se produce prin stenoză duodenală ca urmare a procesului de *infiltrare neoplazică parietală* sau mai frecvent prin *blocajul lumenului* de către tumoră.

Tumora duodenală poate fi *ulcerată* ceea ce explică sângerarea. Aceasta se produce lent determinând anemie, melenă sau foarte rar hematemeză. HDS este un semn tardiv, iar tumora este inoperabilă.

Obstrucția biliară care determină *icter mecanic* este urmată de distensia căilor biliare intra și extrahepatice, ca urmare a tumorii ce afectează ampula. Calea biliară este interesată în porțiunea ei intramurală.

Invazia pancreasului se datorește penetrării leziunii la nivelul acestuia. Uneori se produce un proces inflamator acut care ia aspectul de *pancreatită acută*.

Kinoshito și col. comunică un pacient cu neoplasm periampular însoțit de fenomene clinice de pancreatită acută, evidențiată prin creșterea leucogramei, amilazelor serice la care CT arată un pancreas mărit și infiltrat difuz cu existența unei colecții lichidiene la nivelul țesutului adipos (94). În aceste cazuri este dificil și practic imposibil de a stabili cu exactitate originea acestor tumori, dacă sunt duodenale sau pancreatice.

Câteva cancere duodenale sunt superficiale, interesând mucoasa și submucoasa care pot evolutiv să infiltreze muscularis mucosae în stadii precoce de evoluție. Invazia peretelui duodenal se produce în toate direcțiile, variind cu distanța, cu limita aparentă, apare subseros sub forma unor noduli.

Metastazele se produc în ganglioni, plămân, schelet.

Clasificarea tumorilor primitive ale duodenului după proveniența lor:

Tumori epiteliale: adenocarcinomul, carcinoidul, polipul vilos, carcinomul nediferențiat.

Tumori mezenchimale: leiomiosarcomul, limfomul malign non-Hodkin.

3.2.1. ADENOCARCINOMUL DUODENAL

Adenocarcinomul primitiv al duodenului este o tumoră rară, aproximativ 0.5 din carcinoamele gastrointestinale, dar reprezintă 45-50% din tumorile maligne ale acestuia (11, 29, 94).

Majoritatea tumorilor duodenale, ca tumori localizate, ulcerate sau neulcerate sunt situate cu predilecție în *zona periampulară* 59%, tumorile având o mare capacitate de sângerare, ulcerare și necrozare; în segmentul supraampular 22% - sunt situate formele schirogene, inelare, stenozante iar în segmentul subampular 18% - carcinoamele apar ca mase plate, ulcerate (117) (Fig. 22).



Fig. 22. Adenocarcinom primitiv al duodenului (130).

În 25% din cazuri, tumorile duodenale se asociază *sincron* sau *metacron* cu alte localizări intestinale, mamare, prostatice, vezicale, etc. (Knoefel citat de 96). Există posibilitatea dezvoltării carcinomului pe un diverticul duodenal.

Etiopatogenia a fost descrisă în capitolul I.

Anatomie patologică

Macroscopic se descriu 3 forme:

- forma vegetantă – tumora este proeminentă, cu aspect conopidiform, adeseori ulcerată, necrozată și sângerândă;
- forma ulcerată ;
- forma infiltrativă cu evoluție circumferențială ce determină stenoza duodenului cu fenomene ocluzive.

Histologic

Aceste tumori pot fi: diferențiate sau nediferențiate și pornesc de la mucoasă. Celulele tumorale penetrează muscularis mucosae și invadează stroma glandelor Brunner, le distruge și infiltrază musculatura.

Neoplasmele periampulare care afectează papila își au originea fie în epiteliul duodenal sau criptele Lieberkuhn ori glandele Brunner. Deasemeni se pot dezvolta și din epiteliul columnar al Wirsungului sau porțiunii terminale a căii biliare principale. Cancerele care au structura mucoasei și au originea în glandele Brunner sunt adevărate neoplasme duodenale. Originea acestor tumori poate fi precizată prin studii histologice, descriindu-se:

-*adenocarcinomul Lieberkuhnian* care își are originea în celulele cilindrice ale mucoasei duodenale ce conțin numeroși nuclei în mitoză;

-*adenocarcinomul Brunnerian*, cu originea în glandele Brunner, format din celule sferoide cu mitoze multiple;

-*epitelioame cilindrice de tip gastric*. Sunt tumori dezvoltate pe incluziuni de țesut gastric la nivelul mucoasei duodenale. Ackerman (citată de 11) descrie un carcinom duodenal pe un pancreas heterotopic în cea de a 2-a porțiune; eventualitate extrem de rară.

-*adenomul vilos malign* (descriș în detaliu la tumorile benigne) este o tumoră rară localizată pe a 2-a porțiune, periampular care devine malign în 40-60% în comparație cu alte tumori similare localizate pe intestin sau colon unde coeficientul de malignizare este mult mai scăzut (31, 41, 56, 67). În general tumorile vilozice nu ating dimensiuni mari. ½ din ele au peste 2 cm (2, 28) și se extind circumferențial.

Histologic se constată fenomene de *displazie* comparativ cu celelalte forme și conțin focare de carcinom (29). Polipii vilozici mai mari de 2 cm au riscul de malignizare de 10 ori mai mare, au în constituția lor „cancer invaziv” iar 42% evoluează ca un adenocarcinom.

Stadializarea adenocarcinoamelor primitive se face după clasificarea TNM a tumorilor intestinale elaborată de OMS în 2001 împreună cu Agenția Internațională de Cercetarea Cancerului (IARC) (vezi cap. III).

Extensia peritumorală a adenocarcinomului este de regulă lentă, iar organul cel mai afectat este pancreasul, avându-se în vedere rapoartele anatomice ale celor 2 organe. *Diseminarea* are loc pe căile limfatice prin invazie locală sau la distanță. Astfel sunt invadați ganglionii duodeno-pancreatici, subpilorici, hepatici, mezenterici și mai rar preaortici.

Extensia loco-regională deși lentă, constituie cauza de deces a majorității pacienților cu adenocarcinom, fie printr-o complicație (stenoză, hemoragie importantă) sau prin cașexie canceroasă.

Semnele clinice

Sunt în raport cu mărimea, localizarea și caracterele tumorii duodenale. Grețurile, vărsăturile alimentare sau bilioase sunt semne obișnuite și necaracteristice. *Durerea epigastrică*, un semn mai tardiv, este localizată la dreapta liniei mediene însoțită de *inapetență* și *scădere în greutate* orientează diagnosticul spre existența unei tumori. Durerea este continuă, refractară la calmante și rareori îmbracă tabloul durerii ulceroase care nu reacționează la inhibitori H_2 . De remarcat concomitența cu o leziune ulceroasă. Aceste semne clinice apar în localizările bulbare ale duodenului (96).

Fenomenele de stenoză duodenală neoplazică amintesc tabloul clinic al stenozei pilorice. Localizarea supravateriană a carcinomului are același tablou clinic.

Localizarea *periampulară a carcinomului* determină instalarea *icterului mecanic* în 50% din cazuri, și se aseamnă foarte mult cu ampulomul vaterian sau cancerul capului de pancreas. Deși reprezintă un semn clinic valoros, nu este precoce decât în 1/3 din cazuri. Prezența icterului nu contraindică actul chirurgical.

În 75% din cazuri hemoragia digestivă sub diverse forme (*ocultă, melenă, hematemeză*) apare în localizările periampulare și subvaterian, explicate prin formele anatomo-patologice localizate la acest nivel. Hemoragia este un semn important pentru diagnostic. Se atestă faptul că apariția tardivă a hemoragiei este în general expresia unei tumori inoperabile.

Explorări paraclinice

Examenle de laborator: Se vor determina balanța hidro – ionică, Ht, hemograma, azotemia, se va cerceta existența eventualelor deficiențe organice, hepatice, renale, cardiace. Se va doza antigenul carcino – embrionar care are valori ridicate.

Examenul radiologic standard cu substanță de contrast administrată fracționat pentru a nu se opri în strîmtorări stabilește diagnosticul în 70-80% din cazuri (98) iar rata de precizare a leziunii crește la 85-90% dacă se efectuează *duodenografia hipotonă* care nu evidențiază trăsăturile caracteristice ale leziunilor post-bulbare, dar evaluează gradul stenozelor luminale și precizează existența unor boli sau leziuni care nu prezintă caractere specifice. În general întârzierea între apariția manifestărilor clinice și diagnosticul de carcinom duodenal este în medie de 3 luni (96, 98). Examenul radiologic pune în evidență imagini lacunare, nișe în caz de ulceratie și stenoze cu dilatație suprastenotică și reflux duodeno-gastric (95,

98). Examenul va fi făcut din toate pozițiile cu multiple radiografii pentru a vizualiza leziunea (Fig. 23).

Duodenofibroscopia este necesară chiar atunci când diagnosticul radiologic este concludent, pentru că localizează tumora în spațiu, arată relațiile cu organele vecine, întinderea și raportul pe care-l are cu *papila*.

Permite biopsia și precizarea tipului de tumoră prin examen histologic facilitând alegerea tipului de tratament și asocierea acestuia cu chimioterapia. Metoda este limitată din cauza imposibilității de vizualizare a întregului duoden.

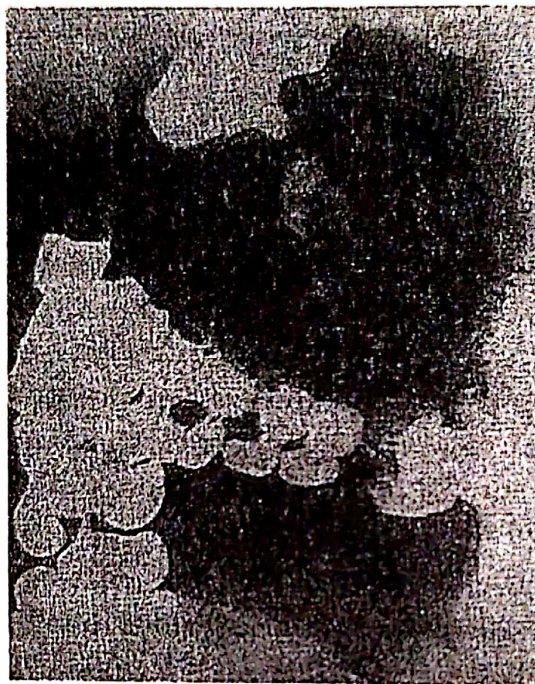


Fig. 23. Aspect radiologic al carcinomului duodenal pe D₂ (12).

Ultrasonografia duodenală este indicată pentru a aprecia invazia tumorală intra și transparietală la distanță. Este utilă în stadializarea procesului neoplazic periampular și are valoare în alegerea metodei de tratament.

CT asociat cu enterocлизis este o explorare complexă care are drept scop precizarea tumorilor mai mici de 2 cm și evaluarea polipozei intestinale. Permite stadializarea corectă a tumorilor și aprecierea relațiilor acestora cu organele vecine.

Diagnosticul este în general dificil de precizat clinic mai ales în stadii precoce deoarece medicul practician atribuie semnele constate unor afecțiuni mult mai frecvente. Acesta este motivul pentru a se preciza diagnosticul prin orice mijloace. De precocitatea acestuia depinde viața bolnavului.

Tratamentul este în general chirurgical și radiochimioterapic avându-se în vedere caracterul bolii și consecințele asupra economiei generale a organismului. Se va efectua pregătirea bolnavului pentru a suporta o

intervenție chirurgicală de amploare. Reechilibrarea hidroelectrolitică, combaterea anemiei prin transfuzii, tratamentul deficiențelor organice se vor efectua preoperator. În toate cazurile laparotomia este obligatorie.

Există mai multe metode de tratament chirurgical din care unele sunt *radicale*: duodenopancreatectomia cefalică, duodenectomia segmentară sau rezecția transduodenală a tumorii; iar altele *paliative*: derivații bilio-digestive și/sau gastro-jejunale.

Indicațiile metodelor chirurgicale de tratament sunt în funcție de: *vârsta pacientului, starea generală, topografia leziunii, mărimea și gradul de extensie.*

Opinia generală este că toate tumorile maligne ale duodenului indiferent de localizare beneficiază de operații radicale. În anumite tumori de dimensiuni mari, hemoragice, duodenopancreatectomia cefalică poate fi efectuată cu scop paliativ. Există și păreri contradictorii care susțin că pentru tumorile duodenului distal și pentru tumorile mici pe D₁ și D₂, pediculate, dar cu existența semnelor de malignitate, *excizia transduodenală* sau chiar *duodenectomia segmentară* pot fi utilizate. Pentru tumorile periampulare, singura intervenție logică este duodenopancreatectomia cefalică. Rezultatele postoperatorii a acestor intervenții depind în mare măsură de indicația lor corectă.

Barkeen și col. (100) au studiat un lot de 101 pacienți care au suportat o operație curativă pentru cancer duodenal supra și subampular, cancerul papilar a fost exclus.

Chirurgia curativă a fost aplicată la 68 de pacienți (67%) iar chirurgia paliativă la 33 de pacienți (33%). Din grupa celor tratați curativ, 30 (60%) au suportat duodenopancreatectomie cefalică, 15 (30%) duodenopancreatectomie cefalică cu preservare de pilor și 5 (10%) duodenopancreatectomie totală. Duodenectomia segmentară a fost efectuată la 15 pacienți (83%) iar excizia transduodenală la 3 pacienți (17%).

Bolnavii au fost urmăriți timp de 4 ani postoperator și s-au constatat: supraviețuiri la 5 ani de 54% pentru pacienții cu intervenții radicale.

Persoanele care au avut metastaze ganglionare, cu tumori avansate, cu marginile rezecției pozitive, au avut un impact negativ asupra rezultatelor globale. Din analiză reiese deasemeni că mărimea, gradul tumorii și localizarea nu au influențat indicele de supraviețuire, în timp ce bolnavii în vârstă au modificat acest indice.

Autorii precizează că duodenopancreatectomia cefalică este operația de ales pentru toate localizările cancerului pe D₁ și D₂, iar rezecția segmentară poate fi efectuată la pacienții riguros selecționați, în special pentru tumorile duodenului distal.

Operațiile paliative ocupă un loc important în tratamentul cancerului de duoden. Acestea sunt derivațiile bilio-digestive și gastro-jejunale. Aceste

tipuri de operații aduc o îmbunătățire pasageră a stării generale, pentru perioade de timp variabile cu toate că tumora își urmează evoluția.

Pentru tumorile duodenale inoperabile cu caracter obstructiv se utilizează *STENTUL*. Acesta are menirea de a menține permeabil lumenul duodenal pentru perioade de timp variabile, asemănător cu cel esofagian. Acesta determină decompresiunea duodenului și jejunului proximal în funcție de variabilitatea leziunii maligne. *Stentul* este format dintr-un material expandabil și constituie o alternativă.

Chimio și radioterapia este o metodă din ce în ce mai utilizată în ciuda scepticismului care plana până nu demult asupra eficacității sale. După părerea unor autori (Bakeen, Chakravarthy) carcinomul duodenului reacționează favorabil la chimioterapie.

Chakravarthy și col. (101) au studiat efectele chimioradioterapiei la bolnavii cu cancere periampulare, cărora li s-a practicat duodenopancreatectomie cefalică. Aceștia au primit la fiecare 4 săptămâni un bolus format din 5-Fu (400mgr) și LV (20 mgr/m) 1-3 zile, DPM 75 mgr de 4 ori pe zi; zilele de la 0-3 și la fiecare 8 săptămâni MMC/10 mgr, maximum 20 mgr prima zi. Aceste tratamente se asociază cu radioterapia externă locoregională de 50 Gy până la o doză totală de 5000 Gy. Această iradiere va fi urmată de 4 cicluri de chimioterapie. Au fost urmăriți 49 pacienți din care 29 cu cancer pancreatic și 16 cu cancer periampular. Studiul a demonstrat că utilizarea chimioradioterapiei a determinat o creștere a supraviețuirii de la 8,3 luni la 17 luni la cei cu localizări periampulare.

3.2.2. LEIOMIOSARCOMUL

Este o tumoră ce provine din proliferarea stratului muscular de la nivelul muscularis mucosae sau proprie a duodenului precum și de la nivelul vaselor mari. Aceste tumori sunt numite și „tumori stromale” (85).

Primul caz comunicat în literatură aparține lui Van Salis în 1922 (cit. de 6). Localizarea pe duoden este rară, dar a crescut în ultimele decenii ca urmare a multiplicării mijloacelor de explorare ajungând până la 20%.

Kay Blanchard și col. adună din literatura mondială între 1881-1996, 2763 de tumori stromale din care 1689 leiomiosarcoame. Dintre acestea cele mai numeroase localizări au fost pe jejun 39.4%, ileon 39.4% și duoden 18.9%.

Vârsta este între 50-55 ani la ambele sexe. Leiomiosarcoamele duodenale ating dimensiuni mai mari decât cele benigne indiferent de localizarea lor. Din același studiu au fost individualizate 558 leiomiosarcoame localizate pe duoden, a că 44% din totalitatea tumorilor (1881-1996).

Pe o colecție a acelorași autori de 281 leiomiosarcome între 1960-1996 constată că cea mai frecventă localizare este, pe D₂ - 148 pacienți (52.7%), D₁ - 34 pacienți (12.1%), D₃ - 69 pacienți (24.6%) și D₄ - 9 pacienți (19.4%); extra și intraluminal 17 pacienți (17.3%) și intramural 7 pacienți (7%).

Anatomie patologică

Macroscopic, leiomiosarcomele sunt tumori voluminoase între 5-15 cm și chiar mai mari. Suprafața lor este netedă sau neregulată, cu prezența uneori de ulceratii ale mucoasei care-l acoperă, ceea ce explică sîngerările (Fig. 24).



Fig. 24. Leiomiosarcom duodenal (130).

Consistența este variabilă în funcție de evoluția și mărimea tumorii. În general este fermă datorită calcificării tumorale dar prezintă și zone mai moi datorită necrozei. Sunt bine vascularizate și au aspect sesil, rareori pediculat.

Histologic se constată proliferarea celulelor musculare, de aspect fuziform cu arhitectură dezorganizată ce conține un număr variat de mitoze. Nu există o relație bine definită între numărul mitozelor și malignitatea tumorii ceea ce face dificilă afirmarea ei. Acest aspect explică de ce tumori cu aspect microscopic benign au o evoluție agresivă, cu metastaze precoce, cum de altfel există tumori stromale maligne cu evoluție de aspect benign.

Extensia tumorală locală are loc prin invazie parietală din aproape în aproape, extinzându-se și la organele vecine. La distanță metastazele se produc pe cale hematogenă mai ales în ficat și plămân. Acest fenomen se produce între 24% și 50% din cazuri (85, 96, 103).

Diagnosticul este dificil deoarece aceste tumori nu au un tablou clinic caracteristic. *Durerea* și *sîngerarea* sunt cele mai comune simptome care pot fi întâlnite la toate tipurile de tumori. Mai mult, sunt afecțiuni gastroduodenale (ulcer, tumori gastrice, etc.) care determină aceleași fenomene, de aceea trebuie să se țină cont de stabilirea diagnosticului diferențial.

Hemoragia digestivă rămâne mult timp ocultă determinând anemie iar uneori apare melena. Pot apare fenomene ocluzive prin obstrucție duodenală.

Explorări paraclinice

Examenul radiologic este indispensabil pentru diagnosticul leiomiosarcoamelor deoarece identifică tumora în peste 70% din cazuri. Tumorile *intramurale* se dezvoltă spre lumen, ridică mucoasa determinând aspectul polipoid, peretele devine rigid cu lipsa mișcărilor peristaltice.

*Tumorile intraluminal*e. Dezvoltarea intraluminală este tendința obișnuită de dezvoltare a leiomiosarcoamelor și determină imagine lacunară cu sau fără ulceratie. Conturul duodenal este neregulat cu pliurile mucoasei orientate anarhic. Formațiunile cu dezvoltare *extraluminală* nu determină decât semne radiologice indirecte sau aspect de compresiune extrinsecă.

Duodenografia hipotonă este utilă pentru a evidenția mucoasa duodenului și eventual formațiunile mici.

Endoscopia dă rezultate inconstante aprox. 83% în comparație cu radiologia. Rezultatele acestei explorări sunt în funcție de localizarea și mărimea formațiunii, poziția ei față de lumenul duodenal și examinarea mucoasei. Formele *intramurale* sunt greu de depistat, de altfel și cele *extraluminal*e care nu dau imagini decât în momentul când produc compresiuni.

Ultrasonografia este o explorare indispensabilă. Evidențiază tumora și locul acesteia: intra, extraluminal sau intramural ca și tumorile în formă de „halteră” (dumbbell shape). Ultrasonografia precizează diagnosticul în proporție de 88.6%. Detectează metastazele și vizualizează necroza centrală a tumorii.

CT poate depista leiomiosarcoamele în 98% din cazuri. Identifică necroza și ulceratia tumorală. CT nu poate diferenția formele maligne de cele benigne. Măsoară cu precizie mărimea, evidențiază metastazele și ajută la stadializare.

Angiografia selectivă este rezervată formațiunilor subseroase și care sângerează. Pentru tumorile exofitice este caracteristic aspectul de „tumor blush”, semn patognomonic pentru tumorile musculare netede. Formațiunile au numeroase artere și vene cu aspect neregulat. Arteriografia reușește să pună diagnosticul în 94.1% din leziunile maligne (85, 103).

Tratamentul

Este numai *chirurgical*, iar indicația este dictată de vârsta și starea generală a bolnavului, de mărimea și topografia leziunii, de prezența sau absența ulceratiei.

Procedeu de ales pentru leiomiosarcoame este *duodenopancreatectomia cefalică* dacă condițiile o permit, fiind singura operație oncologică.

Formațiunile situate proximal de papilă (D_1) beneficiază de rezecție segmentară cu gastrectomie distală. Duodenectomia segmentară se poate aplica și în segmentele distale ale duodenului cu efectuarea decrucișării.

Adenopatia este prezentă în 5-13% din cazuri în general. Există discuții în legătură cu aceste adenopatii. *Chiotasso* și *Fazio* (citată de 85) sugerează că existența adenopatiei la leiomiosarcom s-ar datora existenței unui cancer foarte agresiv.

Din păcate leiomiosarcomul este radiorezistent, așa că radioterapia rămâne inefficientă. Același rezultat îl are și chimioterapia. Supraviețuirea este în raport direct cu gradul de agresivitate tumorală evidențiat de numărul mare de mitoze, cu necroza și dimensiunile tumorii.

Licht și col. (citată de 85) au raportat o supraviețuire la 5 ani de 5 - 20% pentru tumorile cu un înalt grad de agresivitate și de 55-58% pentru cele cu un grad inferior. Din totalul de 705 pacienți urmăriți, supraviețuirea la 5 ani a fost de 27% (8, 103, 105).

3.2.3. LIMFOMUL MALIGN NON-HODKIN (NHL)

Limfomul malign non-Hodkin este o tumoră a țesutului limfatic, frecvent al celui ganglionar. În 24-40% din cazuri limfomul malign se poate dezvolta și în afara acestor ganglioni (107, 109). Aceste formațiuni pot apare la nivelul unor organe cu conținut important de țesut limfatic, cum este intestinul subțire și duodenul. Localizarea duodenală este rară, aproximativ 13%.

La nivelul tubului gastro-intestinal, limfomul malign non-Hodkin (NHL) se dezvoltă pe *țesutul limfoid asociat mucoasei* (mucosa associated lymphoid tissue) fiind astfel numit *limfom MALT (GALT)*. Acestea sunt neoplazii cu celule B care proliferază preferențial la nivelul mucoasei, tumori stimulate antigenic (20, 108).

Este un limfom mai puțin agresiv, fără extensie regională cu evoluție insidioasă și care poate beneficia de tratament eficient. Stimularea antigenică cronică a celulelor B determină o hiperplazie foliculară evidentă. Leziunile duodenale se prezintă macroscopic ca leziuni mici, mult mai rar multiple (10%), care se extind pe intestin. Au aspect infiltrativ cu tendință la extindere și pot apare sub aspect vegetant, complicat sau nu cu ulceratii (108).

După fenotipul celular NHL poate fi și cu celule T. Acestea au deosebiri histologice, etiopatogenice, clinice și evolutive. Există mai multe tipuri de limfoame B: de *tip occidental* și de *tip mediteranean* cu *grad ridicat de malignitate* și cu *grad redus de malignitate*.

Sexul masculin este afectat în proporție de 2:1 față de cel feminin, iar vârsta la care apare boala este în medie de 40,5 ani (108). Valentino și col.

(115) au efectuat un studiu prospectiv endoscopic pentru a verifica prevalența NHL pe tractul gastro-intestinal și a evalua impactul în alegerea strategiei terapeutice. Două sute treizeci și cinci de pacienți au fost incluși în acest studiu. S-au efectuat endoscopii cu biopsii și eșantioane din fiecare leziune mucoasă. Eșantioanele au fost examinate microscopic, s-a reevaluat stadiul clinic al NHL 61 pacienți din cei 235 au prezentat și interesare gastrică – 40, afectare duodenală - 7 iar o interesare a ambelor organe – 14. Leziunile au fost prezente la 51 de pacienți din care 10 aveau mucoasa normală (16.3%). Nu a existat nici o diferență între limfoamele cu malignitate înaltă, intermediară sau joasă. Din acest studiu se remarcă necesitatea biopsiei cu mostre de mucoasă pentru diagnostic și pentru indicația de tratament în stadii cât mai timpurii (1, 11). Toate aceste aspecte vor fi reluate la cap. *Limfoame non-Hodkin intestinale*.

Tabloul clinic al NHL duodenale poate fi nespecific. Există în general o suferință digestivă, dureri epigastrice, tulburări de tranzit, transpirații, scădere în greutate, hemoragii digestive, febră și uneori prezența unei tumori palpabile.

Diagnosticul este dificil. Examenenele biochimice, hematologice, nu aduc elemente în favoarea acestuia.

Examenul radiologic poate evidenția imagini polipoide, fenomene de stenoză și evidențierea tumorii cu sau fără exulcerații.

Examenul endoscopic este indispensabil. Acesta va preciza leziunile și va recolta biopsii repetate dirijate datorită faptului că leziunile duodenale sunt localizate la nivel de submucoasă.

Ecografia și CT pot preciza diagnosticul și permite stadializarea clinică.

Tratamentul este chirurgical, chimio și radioterapic (8). Când tumora este mare și rezecția este posibilă, aceasta este metoda cea mai eficientă deoarece permite stadializarea corectă, aprecierea numărului leziunilor și stațiilor ganglionare afectate. Operația este indicată în formele localizate.

Rezecția tumorală sau reducerea ei pe cale chirurgicală permite prevenirea complicațiilor și crește efectul chimioterapiei (8).

3.2.4.SOMATOSTATINOMUL DUODENAL

Este o tumoră rară, neuroendocrină, esențial localizată pe pancreas și duoden. Obișnuit acest neoplasm este o mixtură arhitecturală formată din elemente tubuloglandulare în proporții variabile cu suprafețe trabeculare și insulare. În spațiile glandulare există *corpi psamoma*.

Aceste tumori sunt formate din celule uniforme, cu nucleu ce conțin câteva aspecte mitotice. Prezența somatostatinelor în celulele tumorale poate fi demonstrată imunohistochimic. Un număr redus de celule ale

somatostatinomului prezintă reacții pozitive la *calcitonină*, *polipeptide pancreatice* și *ACTH* (111). Ultramicroscopic se constată granule secretorii similare cu ceea ce se găsește în celulele D normale duodenale.

Celulele tumorale ale somatostatinomului sunt adesea maligne în ciuda faptului că aparența histologică este benignă. Somatostatinoamele maligne sunt tumori cu diametrul de 2 cm, invadează musculatura proprie a duodenului, sfincterul Oddi și/sau capul pancreasului deoarece aceste tumori sunt localizate pe ampula Vater. Pot determina metastaze în ganglionii paraduodenali și ficat. Rareori se asociază cu „*Sindrom Somatostatin*”. Moioc și col. (116) comunică 29 de somatostatinoame duodenale care nu sunt asociate cu boala Von Recklinghausen și 32 de cazuri de somatostatinoame pancreatice. Compararea acestor două tipuri de tumori sunt similare histologic dar există diferențe notabile din punct de vedere hormonal și de creștere. Somatostatinoamele duodenale sunt în general asociate cu boala Von Recklinghausen, cu fenomene de sindrom somatostatin, corpi psamoma și cu prezența metastazelor în timpul operației.

Clinic determină durere epigastrică, sindrom dispeptic, sângerare și icter obstructiv, fenomene de obstrucție intestinală. Aceste semne au o evoluție lungă ceea ce arată o rată de creștere redusă.

Tratamentul este prin excelență chirurgical și chimioterapic (111). Având în vedere interesarea de regulă a ampulei, duodenopancreatectomia cefalică este operația logică.

3.2.5. CARCINOIDUL DUODENAL

Carcinoidul reprezintă 20% dintre tumorile maligne ale intestinului subțire. Aceste tumori sunt capabile să secrete toate peptidele și aminele în mod constant ca în stare normală. Cel mai secretat hormon este *serotonina*.

Aceste celule neuroendocrine sunt numeroase și răspândite inegal în întreg organismul. Cele mai numeroase localizări sunt la nivelul apendicelui 45,9% și ileonului 27,9%, în timp ce localizarea duodenală este mult mai rară 1,5%.

Deși benigne din punct de vedere histologic, tumorile carcinoide au un potențial ridicat de metastazare până la 25% (96).

Anatomo-patologic, tumorile sunt de obicei unice, de dimensiuni reduse 1-2 cm, de culoare galben-roșietică care se dezvoltă în submucoasa duodenală. Toate tumorile carcinoide au un potențial malign care variază în raport cu mărimea acestora. Tumorile cu diametrul mai mic de 1 cm sunt non maligne în timp ce cele ce depășesc 2 cm au un potențial de malignizare ce atinge 80%. Tumorile carcinoide au o evoluție lentă cu apariția tardivă a metastazelor, încât supraviețuirea este permisă lungi perioade de timp chiar și în prezența metastazelor.

Tumorile carcinoide își au originea în celulele endocrine intraepiteliale (111, 114). Din punct de vedere histologic, carcinoidele duodenale pot fi *tipice* și *atipice* (anaplazice). Cele tipice sunt bine diferențiate, în timp ce carcinoidele anaplazice au atipii celulare și activitate mitotică importantă și conțin zone de necroză (125).

Tumorile carcinoide duodenale se pot asocia cu neoplazii endocrine multiple (MEN), situații în care acestea devin multicentrice.

Tabloul clinic

Simptomatologia variază în raport cu localizarea tumorii. Unele formațiuni sunt asimptomatice lungi perioade de timp iar descoperirea lor este întâmplătoare. Evoluția clinică a tumorilor carcinoide poate fi *benignă* sau *malignă*.

Tumorile carcinoide benigne se manifestă prin: *modificări tegumentare* – flash, telangiectazii – 25%, cianoză, manifestări abdominale: *dureri, diaree* care sunt mediate de serotonină (111, 114), uneori *manifestări cardiace* și *respiratorii* (bronhoconstricție). *Sindromul carcinoid* descris detaliat la carcinoamele intestinale (cap. V) apare în 10% din cazuri și este reprezentat de *flash intermitent, hipotensiune, diaree, anemie, scădere importantă în greutate*. Aceste fenomene apar în momentul în care se instalează metastaze hepatice maligne și sunt determinate de secreția crescută de *serotonină* a cărei dozare reprezintă un test util pentru diagnostic. De regulă se dozează produsul rezultat din metabolizarea serotoninienilor, acid 5-hidroxiindolacetic (5-HIAA) în urina din 24 de ore (mai mare de 100 mg/zi). Diagnosticul de certitudine se realizează prin duodenofibroscopie care identifică tumora și permite biopsierea ei. Acestea trebuiesc ghidate.

Tratamentul este reprezentat de *rezeckia endoscopică* pentru tumorile mici 1,5-2 cm. Când tumora este malignă, duodenopancreatectomia cefalică este operația de rutină (111, 113, 114).

3.2.6. GASTRINOMUL

Gastrinomul este o tumoră endocrină responsabilă de hipersecreția de gastrină care determină un sindrom caracterizat de asocierea unei hipersecreții gastrice acide cu apariția de *ulcere digestive* și *diaree*.

Este un produs al insulelor pancreatice G. Acest sindrom a fost descris pentru prima dată în 1955 de către Zollinger și Ellison (127).

Incidența este estimată la 0,5-1% din totalitatea ulcerelor peptice iar în 60% gastrinomul este malign.

Anatomie patologică

Gastrinomul este a doua tumoră ca frecvență a abdomenului localizat la nivelul pancreasului deși nu există celule producătoare de gastrină în mod normal la acest nivel.

Farley și col. sugerează că un număr important de tumori sunt de fapt ale organelor vecine pancreasului. Localizarea pancreatică este cea mai frecventă – 80%, iar în 20 – 30% sunt extrapancreatice: duoden, jejun, stomac. În 45% din cazuri gastrinoamele sunt asociate cu neoplazii endocrine multiple (MEN), cu carcinoame ale hipofizei, paratiroidiei, etc.. Aproape 80% din gastrinoamele identificate sunt conținute în așa numitul „triunghi al gastrinomului” descris de Passara și col. (Fig. 25). Din 59 de tumori primitive comunicate de Thompson și col. (129), 50 au fost localizate în triunghiul gastrinomului (85%) iar 9 tumori au fost descoperite pe duoden (26%).

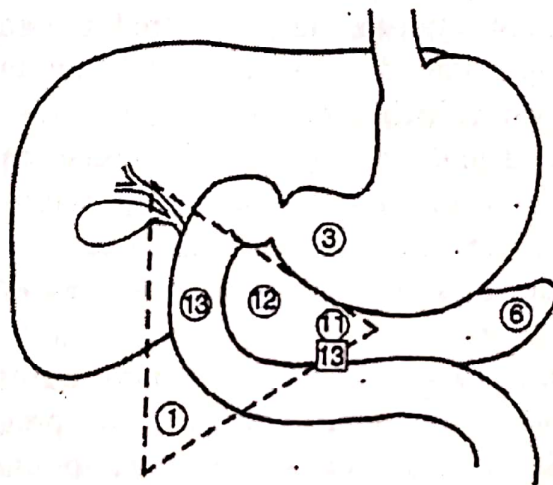


Fig. 25. Triunghiul gastrinomului (118).

Gastrinomul asociat cu sindromul MEN are de obicei o evoluție benignă, celulele G ale pancreasului putând secreta afară de gastrină și o multitudine de hormoni diferiți ca acțiune și stimulare. Componentele endocrine a acestor sindroame fac parte din sistemul APUD (127, 128).

În 60% din cazuri, gastrinoamele sunt maligne și este practic imposibil de a le diferenția de tumorile benigne, numai examenul histopatologic le poate preciza.

Histologic, gastrinomul este format din celule uniforme cu citoplasma redusă, aranjate în largi trabecule și pseudo-rozete vasculare dominate de imunoreactivitatea gastrinei. În aceleași tumori au fost detectate și alte peptide secretate: colecistochinina, polipeptide pancreatice (PP), neurotensină, somatostatin, insulină, etc.. Interesant este că somatostatina,

un inhibitor al gastrinei, este secretat de gastrinom, fiind detectat mult mai frecvent în tumorile cu celule G nefuncționale asociate cu ZES.

Tumorile nefuncționale au condiții benigne de evoluție în timp ce cele asociate sindromului Zollinger-Ellison au un grad scăzut de malignitate, mai ales atunci când celulele gastrinice se dezvoltă în locuri unde în mod normal nu există: jejun superior sau pancreas.

Metastazele ganglionare sunt prezente în 23% din cazuri în localizările duodenale asociate cu ZES și în 24% în tumorile asociate cu sindromul MEN 1. Existența metastazelor ganglionare au o mică influență asupra ratei de supraviețuire a pacienților cu sindrom Zollinger-Ellison (123). S-a constatat că bolnavi cu gastrinom pancreatic fac mai frecvent metastaze hepatice (52%) decât cei cu localizare duodenală – 5% (118, 128). Tumorile sunt mici 0,5 – 1 cm, unice sau multiple situate în submucoasa duodenală în 13% din cazuri (128).

Tabloul clinic

Boala afectează ambele sexe cu predominanță a sexului masculin, raport 6:4, primele semne de boală apar la 30 de ani. Se poate produce din copilărie până la vârste înaintate.

Zollinger-Ellison descrie o triadă simptomatică valabilă și astăzi:

a) *Ulcere peptice complicate* cu evoluție fulminantă situate în zone atipice. La mai mult de ½ din pacienți ulcerele sunt situate pe bulbul duodenal, iar în 26% sunt situate pe esofag, jejun pe a 2-a, a 3-a și a 4-a porțiune.

b) *Diareea severă* este simptomul dominant în 36% din cazuri. În 7% reprezintă singurul simptom și precede de regulă apariția ulcerelor. Se datorește secreției gastrice abundente ca urmare a iritației de către HCl a mucoasei intestinale cu hipersecreție consecutivă de apă (126). Diareea este în general apoasă, însoțită de tulburări hidro-electrolitice uneori importante, asociindu-se cu un sindrom de malabsorbție.

c) *Prezența tumorii*. Gastrinoamele sunt tumori non-beta produse de celulele insulelor G.

Evoluția particulară a leziunilor ulcerose poate determina complicații din cele mai variate: perforație, hemoragie, obstrucție, fistule digestive interne.

Examen paraclinic

Determinarea *secreției acide bazale* care depășește 10-15mEq/oră în 66-90% din cazuri reprezintă o probă utilă pentru diagnostic. Uneori concentrația de HCl depășește 100mEq/oră.

Dozarea gastrinei serice este crescută în sindromul Zollinger-Ellison la valori de peste 200pg „à jeun” care stabilește diagnosticul. Normal gastrinemia este de 40-100pg/l dar poate crește la valori și mai mari datorită faptului că în anumite afecțiuni: gastrita atrofică, insuficiența renală,

feocromocitom, medicație H_2 -blocantă vor fi luate în considerație numai valorile care depășesc 500pg/l. Uneori este necesar, atunci când valorile sunt mici să se efectueze testul cu secretină sau calciu care determină în cazul sindromului Zollinger-Ellison creșteri importante ale gastrinemiei în peste 90% din cazuri (128).

Examenul radiologic gastro-duodenal pune în evidență ulcerele gastrice, duodenale și uneori jejunale dar nu poate preciza existența tumorii care are dimensiuni mici și este situată submucos.

CT preoperatorie cu contrast intravenos gastrointestinal cuplată cu US intraoperatorie este metoda de ales. CT detectează metastaze hepatice mai mari de 1 cm și gastrinoame primitive mai mari de 1 cm. Rezultatele CT sunt superioare IRM. CT evidențiază aproximativ 25% din gastrinoame deoarece acestea sunt mici.

Ultrasonografia intraoperatorie examinează ficatul, pancreasul și duodenul. Localizarea gastrinomului prin tehnici curente este dificilă din cauza dimensiunilor mici ale tumorii, așa că majoritatea pacienților ajung la operație.

Ruznewski și col. evaluează printr-un studiu retrospectiv valoarea ultrasonografiei endoscopice pe un număr de 22 de pacienți cu sindrom Zollinger-Ellison. Chirurgical pentru precizarea tumorii s-a folosit la toate cazurile US intraoperatorie și transiluminarea duodenală.

Sensibilitatea metodei pentru gastrinoamele duodenale a fost de 50%. Diagnosticul a fost precizat prin endoscopie convențională și US în 60% din cazuri. Rezultă că această metodă de explorare constituie tehnica de utilizat pentru diagnosticul și detecția gastrinoamelor (124, 126).

Angiografia selectivă este o metodă relativ sensibilă pentru localizarea în 25% a gastrinoamelor și metastazelor hepatice.

Diagnosticul se bazează pe prezența ulcerelor digestive cu evoluție recidivantă, a diareei și pe datele de laborator: *hipersecreția de HCl* și a *hipergastrinemiei*.

Tumora primară și metastazele hepatice pot fi precizate prin examen ecografic, CT și angiografie. Localizarea duodenală a gastrinomului are aspect fie difuz, fie tumori sub 1 cm. Gastrinomul duodenal se confundă cu carcinoidul și ca urmare examenul histologic va preciza forma tumorii.

Tratament

Importanța sindromului Zollinger-Ellison nu constă atât în existența ulcerelor peptice cu evoluție gravă, cât în invazia unei tumori maligne care complică evoluția și tratamentul.

Principiul de tratament este *medical* și are drept scop a reduce numai secreția acidă gastrică și diareea utilizând *blocanți ai receptorilor H_2* și *omeprazolul*.

Blocanții H_2 vor fi utilizați în doze care depășesc pe cele maxime obișnuite pentru tratamentul ulcerelor. Acesta este eficient în peste 80% din

cazuri. Dozele folosite sunt variabile în raport cu tipul de medicament utilizat, astfel:

Doza de *Cimetidină* ajunge până la 1200 mgr/24h (uneori chiar 5000-13000 mgr/24h), doză divizată în 4-5 prize (126). La fel vor fi utilizate și *Ranitidina* (până la 3,6 gr/24h) și *Famotidina* (0,24 gr/24h).

Tratamentul nu se întrerupe niciodată, deoarece facilitează reparația ulcerelor. Dacă este necesar a se reduce doza blocaților se va face prin tatonare. În cazurile refractare se poate utiliza Octreotid care inhibă secreția gastrinei, vagotomie tronculară sau antiacide.

Omeprazolul utilizat în cazuri refractare de sindrom Zollinger-Ellison este foarte eficace. Acesta inhibă secreția de H^+ prin acțiune asupra pompei protonice $H^+ \leftrightarrow K^+$ ca rezultat al inhibării ATP-azei. Doza este de 20-120 mgr/24h.

Tratamentul

Rezecția gastrinomului rămâne cea mai bună terapie a sindromului Zollinger-Ellison deoarece mai bine de jumătate din pacienți mor din cauza acestei boli. Din nefericire, acest lucru nu este posibil decât într-o proporție mică de cazuri, aproximativ 20%, din cauza imposibilității localizării tumorii.

Farley și col. comunică un studiu a 150 pacienți cu acest sindrom din care 90 au avut o intervenție chirurgicală pentru gastrinom. În general tumora a fost identificată la 59 pacienți (66%) a căror localizare a fost: 50 de pacienți (85%) cu localizare în triunghiul Passaro (fig. 25), 13 cu localizare duodenală (26%) a căror dimensiuni au variat între 0,2 și 12 cm (în medie 2,5cm). Metastazele hepatice și ganglionare au fost prezente în 38% din cazuri. Cinci dintre pacienți au avut microadenoame duodenale (nesidioblastozis) și au suportat duodenopacreatectomie. În 34% identificarea nu a fost posibilă iar pacienții au continuat tratamentul cu blocante H_2 . Toți bolnavii la care rezecția tumorală a fost posibilă au avut o vindecare de 100% (118, 119, 121) iar pentru pacienții cu formațiuni nerezecabile, supraviețuirea la 5 ani a fost de numai 43% (118, 121).

Pentru pacienții cu MEN I și sindrom Zollinger-Ellison rolul chirurgiei este controversat datorită multicentricității tumorilor. Majoritatea autorilor consideră că în aceste cazuri, tumorile nu pot fi curabile. Cu toate acestea, există păreri care susțin tratamentul agresiv. Thompson și col. efectuează în acest caz un examen minuțios al duodenului, ridicând numeroase microgastrinoame (cu dimensiuni sub 5mm) prin *duodenectomie* asociată cu iradierea ganglionilor paraduodenali și peripancreatici care aveau metastaze, asociată cu *pancreatectomie caudală* și *paratiroidectomie* totală cu implantare superficială pe coapse și antebraț. Când a fost posibil, s-au rezecat și metastazele hepatice. Rezultatul a fost neașteptat.

Metastazele hepatice nerezecabile vor fi tratate prin embolizare arterei hepatice ca unică metodă de diminuare a suferinței, fără însă a influența supraviețuirea (122, 126, 129).

Chimioterapia utilizată în gastrinoamele metastatice inoperabile are eficacitate numai în fazele inițiale. Diminuă tumora și scade gastrinemia în peste 50% din cazuri, fără a influența supraviețuirea. Chimioterapia folosește o combinație între 5-FU și Doxorubicin. Se utilizează deasemeni cu rezultate favorabile interferonul (126, 127).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Sanley H., Lauri A.A. – *Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System*, I.A.R.C. Press, 2000, Lyon.
2. Wright N.H., Hown I.R., Rossini F.P. et al – *Carcinoma of the Small Intestine*, I.A.R.C. Press, 2000, Lyon, 71 – 76.
3. Capella C., Sabin L.H., Arnold R. – *Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System*, I.A.R.C. Press, 2001, 77 – 82.
4. Gasoyne R.D., Muller H.K. et al – *Limfoamele cu celule B și T ale intestinului subțire*, *Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System*, I.A.R.C. Press, 2000, 83 – 87.
5. Gasoyne R.D., Muller H.K. et al – *Limfoamele cu celule T*, *Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System*, I.A.R.C. Press, 2000, 87 – 92.
6. Popescu I., Șerbănescu M. – *Tumorile intestinului subțire*, Ed. Medicală Buc., 1988, 250 – 306.
7. Străin R. – *Gastroenterologie vol. 1*, Ed. Medicală, 2001, 763 – 777.
8. Lubomir P. – *Limfoame maligne non-Hodkiniene primitive ale intestinului*, Ed. Medicală Națională, 2001, 76 – 78.
9. Andriu V., Cîrmăciu D., Lerner Clara – *Chirurgia duodenului*, Ed. Medicală Națională, 1973.
10. Pereni O. – *Leziunile precanceroase ale colonului în Chirurgia colonului* – G. Ionescu, Ed. Dacia, 1984, 283 – 302.
11. Wiston E. – *Histological appearances of tumors*, Ed. Livingstone LTD., London, 1968, 1008 – 1029.
12. Prișcu H. – *Patologia intestinului subțire în Chirurgia vol. V*, Ed. Medicală Națională, 1974, 356 – 367.
13. Sleisenger and Fortran. – *Gastrointestinal Diseases*, W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1993.
14. Thompson M.V. – *Common Problems in Gastrointestinal Radiology*, Year Books Medical Publishers, 1993.
15. John C.N., Robin C.H. – *Hamartomas and benign neoplasm of the small bowel*, Oxford Textbook of Surgery, 1994.
16. Marcozzi G. – *Insegnamento di chirurgia - terza edizione*, Ed. Minerva, Torino, 1986.
17. Chatal M., Gonzales P., Schmitte R.C. – *Adenoame polipoide ale glandelor Brunner*, Arch. Surgery, 1973, 106, 667 – 668.
18. Agostini S., Lascu I. – *Ghid practic de ecografie*, Ed. Grill Zalău 1966.
19. Akimo K., Kando Y., Uemo A. et al – *Carcinoma of the duodenum arising from Brunner's gland*, Journal of Gastroenterology, 2002, 37(4), 293 – 296.
20. Tan Y.M., Wong W.K. – *Giant Brunneroma as an unusual cause of upper gastro-intestinal hemorrhage*, Surgery Today, 2002, 32(10), 910 – 912.
21. Tacchi A., Mazzoni G., Gunn T. et al – *Adenocarcinoma of the third and fourth portion of the duodenum. Results of the surgical treatments.*, Cancer, 1983, 1710.

22. Waacson P.G., Wright D.M. – *Gangliocytic paraganglioma with lymphnode metastasis. A case report and review of the literature.*, Archiv. of Path. and Laboratory Medicine, 2002, 127(3), 139 – 141.
23. Fujiwara H., Yamasaki M., Nakamura S. et al – *Reconstruction of a large duodenal defect created by resection of a duodenal tubulo-villous adenoma using a double-tract anastomosis to a retro-colic Roux en Y loop*, Surgery Today, 2002, 32(9), 824 – 827.
24. Chmatal P., Zavada F., Lednisky L. – *Primary adenocarcinoma of the duodenum*, Rozhledy V. Chirurgie, 2002, 81(9), 464 – 466.
25. Yi N.J., Kim Y.W., Han A.S. – *Duodenal polypectomy of Brunner's gland hyperplasia using a novel laparoscopic technology*, Surgical Endoscopy, 2003, 16(10), 1493.
26. Kovacevi I., Ljubic N., Cupi H. et al – *Helicobacter pylori infection in patients with Brunner glands adenoma*, Acta chirurgica iugoslavica, 2002, 49(1), 9 – 14.
27. Knoefel W.T., Rather D.W. – *Duodenal diverticule and duodenal tumors*, Oxford Textbook of Surgery vol. I, 1994, 943 – 950.
28. Witteman B., Janssens A. – *Villous tumors of the duodenum. Analyses of the literature with emphasis on malignant transformation*, Neth. J. Med., 1993, 42, 5 – 11.
29. Hamilton S.R., Farber J.L., Rubin E. – *The gastrointestinal tract in Pathology* 3rd ed., Lippincott – Raven, Philadelphia, 1999, 717 – 748.
30. Leborgue G., Armstrong O. et al – *Les tumeurs villeuses du duodenum à propos de sept tumeurs dont trois dégénérées*, Sem. Hop. - Paris, 1994, 60, 1691 – 1697.
31. Doi K., Ida M., Kohrogi N., Yao T. – *Villous adenoma of the duodenum in a patient with familial adenomatosis coli*, Surgical Endoscopy, 1995, 9(5), 512 – 514.
32. Yildirim S., Cuelhoogn A.B., Ozdemir N. – *Primary adenocarcinoma of the duodenum*, Surgery Today, 2002, 25(12), 1034 – 1037.
33. Yuzava T., Fukao K. et al – *Primary tubular adenocarcinoma arising in the duodenal limb of reconstructed gastroduodenotomy for Pignet-ring cell carcinoma of the stomach*, Journal of Gastroenterology, 1995, 30(5), 657 – 660.
34. Morales Linases J.C., Gomez Mendez T.J. et al – *Duodenal cancer*, Revista de gastroenterologia de Mexico, 1955, 60(3), 151 – 157.
35. Nakamura T., Sazuki S., Yokoi Y. et al – *Duodenal cancer in patients with Peutz-Jeghers syndrom*, Journal of Gastroenterology, 2002, 37(5), 376 – 380.
36. Chmatal P., Zavada F., Lednisky L. – *Primary adenocarcinoma of the duodenum*, Rozhledy V. Chirurgie, 2002, 81(9), 464 – 466.
37. Tocchi A., Mazzoni G., Puma F. et al – *Adenocarcinoma of the third and fourth portion of the duodenum. Results of the surgical treatments.*, Cancer, 1983, 1710.
38. Sample C.B., Dutta S., Anvari M. – *Transgastric endoluminal laparoscopic resection of a villous adenoma of the duodenum.*, Surgical Endoscopy, 2002, 17(2), 352.
39. Bedirli A., Patirough T.E., Sazuer E.M. – *Periampulari adenomioma: report of two cases*, Surgery Today, 2002, 32(11), 1016-1018.

60. Mako E.K. et al – *Enteroclysis and Spiral CT examination in diagnosis and evaluation of small bowel Crohn's disease*, European Journal of Radiology, 2000, 35(3), 168-175.
61. Rieber A., Aschoff A., Nusle K. et al – *MRI in the diagnosis of small bowel disease: use of positive and negative oral contrast media in combination with enteroclysis*, European Radiology, 2000, 10(9), 1377-1382.
62. Maussot I., Goeau-Brissonnise si col. – *Les leiomyomiomas du duodenum*, J. Chir. Paris, 1978, 115, 423-430.
63. Chong K.C., Cheah W.K., Lenzi J.E. – *Benign duodenal tumors*, Hepatogastroenterology, 2000, 47(35), 1298-1300.
64. Farber J.L., Rubin E. – *Pathology 3rd ed.*, Lippincott – Raven, Philadelphia, 1998.
65. Lasaget F., Flingerhut A. et al – *Une cause rare d'hémorragie digestive: lipome duodenale*, Med. Chir. Dig., 1982, 11, 427-428.
66. Miller G., Boman J., Shrier I., Gordon P.H. – *Small bowel obstruction secondary to malignant disease: an 11 year experience*, Canadian J of Surgery, 2000, 43(5), 353-358.
67. Anner J., Kirchatterer A. et al – *Gastrointestinal hemorrhage needing blood transfusion at the first manifestation of small bowel carcinoid tumor*, Zeitschrift fur gastroenterologie, 2000, 38(8), 631-636.
68. Constantinescu V. – *Tumori ale țesuturilor moi în Tratat de patologie chirurgicală vol. I sub redacția N. Angelescu*, 2001, 593 – 613.
69. Rymorczyk G., Hartleb M. et al – *Neurogenic tumors of the digestive tract: report of two cases*, Medical Science Monitor, 2000, 6(2), 383-385.
70. Tomazik A., Pegan V. – *Preoperative staging of periampular cancer with US, CT and CA*, Hepatogastroenterology, 2000, 47(34), 1135-1137.
71. Nagueira A.M., Silva A.C., Paiva E.B. et al – *Preoperative Distal gastric carcinoma with duodenal invasion. Histopathological study and review of the literature.*, Arquivos de Gastroenterologia, 2000, 37(3), 168-173.
72. Napolitano L., D'Aurelio A., Gargano E., Angelucci D. – *Our experience with duodenal tumors*, Annali Italiani di Chirurgia, 2000, 71(3), 355-358.
73. Carloni A., Perri S., Gola P. et al – *Adenocarcinoma of the duodeno-jejunal flexum. Report of two clinical cases and review of the literature*, Annali Italiani di Chirurgia, 2000, 71(1), 133-138.
74. Sugar I., Szabo S., Joos A., Odrejka P. – *Acute gastrointestinal bleeding by a rare benign tumor of the duodenum (gangliocytic paraganglion)*, Magyar Sebeszet, 2000, 53(6), 279-282.
75. Kotsis T., Voros D., Paphiti A. and so – *Duodenal gangliocytic paraganglion as a radiolocal moving defect*, Digestive Surgery, 2000, 17(6), 636-640.
76. Kinoshita H., Hashimoto M. and so – *A case of duodenal papillary carcinoma complicated by repeated acute pancreatitis*, Kurume Medical Journal, 2000, 47(3), 229-233.
77. Bouvet M., Gamagami R.A., Gilpin E.A. and so – *Factors influencing survival after rezection for periampular neoplasm*, Am J of Surgery, 2000, 180(1), 13-17.

96. Angelescu N. – *Tumorile duodenului în Tratat de patologie chirurgicală* vol. I sub redacția N. Angelescu, 2001, 165 – 187..
97. Ryan D.P., Schapito R.H., Warshaw A.I. – *Villous tumors of the duodenum*, Ann Surgery, 1986, 203(3), 301-306.
98. Maglinte Dean T.D., Benedicto Rayes – *Small bowel cancer*, The Radiologic Clinics of North America, 1997, 361-403
99. Sumi Y., Ozaki Y., Sindal N. et so – *Hipotonic duodenogram of postbulbar duodenal lesions-a pictorial essay*, Australian Radiology, 2000, 44(3), 266-274.
100. Bakaeen F.G., Moor M.M., Sarr M.G. and so – *What prognostic factors are important in duodenal adenocarcinoma?*, Archives of Surgery, 2000, 135(6), 635-642.
101. Chakravarthy A., Abrams R.A., Yeo C.J. and so – *Intensified adjuvant combined modality therapy for resected periampullary adenocarcinoma: acceptable toxicity and suggestion of improved 1-year disease free survival*, International Journal of Radiation Oncology, 2000, 48(4), 1089-1096.
102. Sing S., Ganeja H.R. – *Stent in the small intestine*, Current Gastroenterologic Reports, 2000, 4(5), 381-383.
103. Fishbein T., Carrall M., Beazley R.N. – *Duodenal leiomyosarcoma*, J Surgery Oncology, 1995, 58, 70.
104. Barclay T.H., Schapra D.V. – *Malignant tumors of the small intestine*, Cancer, 1983, 51, 842-846.
105. Moertel C.G., Sauer N.G. and so – *Life history of the carcinoid tumor of the small intestine*, Cancer, 1961, 14, 901.
106. Uyama N., Kan N., Inowe K. and all – *Malignant lymphoma arising in the duodenum combined with gastric lymphoma and early gastric cancer*, Archiv fur Japanische Chirurgie, 1995, 64(5), 115-122.
107. Vasilescu C – *Limfomul gastric primitiv*, Ed. Med. Mun., 2002.
108. Stroia R. – *Limfoame digestive primitive în Tratat de Medicină Internă*, Ed. Medicală București, 1999, 446-463.
109. Isaacson P.G., Wright H.D. – *Cancer*, 1984, 53, 2215.
110. Maibe F., Le Bodin M.T. – *Duodenal Somatostatinomas associated with non Reckingham's neurofibromatosis: apropos of 2 cases*, Annales de Pathologie, 2000, 20(6), 609-611.
111. Capella A., Solcia E., Sobin L.H. – *Endocrine tumors of small intestine. Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System*, I.A.R.C. Press Lyon, 2000, 78.
112. Rau B.K., Harikrishnanu K.M., Rishun S. – *Endoscopic laser ablation of duodenal carcinoids*, Journal of Clinical Laser Medicine and Surgery, 1995, 13(1), 37-38.
113. Perng C.L., Lin H.J., Wang K., Lai C.R., Lee S.D. – *Treatment of duodenal carcinoid by strip biopsy*, J of Clinical Gastroenterology, 1995, 20(2), 169-172.
114. Yoshikane H., Sazuki T. and so – *Duodenal carcinoid tumor: endosonographic imaging and endoscopic rezection*, Am J of Gastro, 1995, 90(4), 612-624.

CAPITOLUL 4

TUMORILE JEJUNO-ILEALE

GENERALITĂȚI

1. DATE DE ANATOMIE ȘI FIZIOLOGIE NORMALĂ A INTESTINULUI
2. TUMORILE BENIGNE JEJUNO-ILEALE
3. POLIPOZELE INTESTINULUI SUBȚIRE
4. TUMORILE STROMALE
5. TUMORI VASCULARE BENIGNE
6. TUMORILE CHISTICE ALE INTESTINULUI
7. PSEUDOTUMORI

◆ ◆ ◆

4.

GENERALITĂȚI

Tumorile intestinului subțire sunt relativ rare, aproximativ 1 % din neoplasmele gastrointestinale și doar 0,3 % din toate tumorile în general. Incidența este de 1,4 la 100 000 locuitori (1). Tumorile intestinului subțire sunt dificil de diagnosticat și adesea destul de avansate evolutiv în momentul în care se definitivează tratamentul. Ca urmare, este necesar a compara diferențele care există între tumorile benigne și maligne, între formele simptomatice și asimptomatice, cu respectarea prezentării lor clinice, eficacitatea metodelor de diagnostic și tratamentul acestora ca și corelarea procedurilor medico-chirurgicale cu aceste constatări.

În urma studiilor lui Neugut și col. (4) s-a constatat o creștere a incidenței tumorilor maligne intestinale, precizându-se că riscul cel mai mare de producere îl are duodenul pentru adenocarcinoame și ileonul pentru carcinoide și limfoame. Riscul de apariție a tumorilor intestinului subțire este mult mai mare în țările industrializate ca în țările mai puțin dezvoltate; limfomul este cea mai comună formă. Incidența tumorilor, în special a celor maligne, crește cu vârsta și este mult mai răspândită printre bărbați decât printre femei (4).

Ciresi și col. (3) atrage atenția că modul de manifestare clinică a tumorilor, care constituie un reper pentru diagnostic îl reprezintă relația care există între aceste formațiuni și intestin. Majoritatea proemină în lumenul intestinal și în funcție de mărime și caracterele sale anatomo-patologice pot determina fenomene de ocluzie sau hemoragie.

Anatomic, intestinul se poate destinde la presiune, iar conținutul aproape lichid determină semne clinice mai puțin evidente, ceea ce face ca să apară mai frecvent fenomene subocluzive sau colici abdominale care pot ceda spontan sau la un tratament simptomatic. Această situație întârzie diagnosticul cu urmări imprevizibile.

Mecanismul obstrucției intestinale în cazul tumorilor benigne este de regulă invaginația, în timp ce cele maligne, datorită procesului de extensie și infiltrare tumorală, sfârșesc prin a-l stenoza.

Evoluția tumorilor intestinale este diferită în raport cu structura și situația topografică, explicând manifestarea zgomotoasă a tumorilor localizate proximal și diminuarea acestora cu cât localizarea este mai distală.

4.1. DATE DESPRE ANATOMIA ȘI FIZIOLOGIA INTESTINULUI

4.1.1. ANATOMIE

Jejuno-ileonul este segmentul cuprins între unghiul duodeno-jejunal și valvula ileo-cecală. Este un conduct cilindroid cu o lungime între 4 și 7 m. Diametrul intestinului măsoară în porțiunea superioară 3-4 cm care descrește progresiv către porțiunea ileală ajungând la 2-3 cm. Aceste cifre au o valoare relativă, calibrul variază în raport de starea de vacuitate sau plenitudine a acestuia.

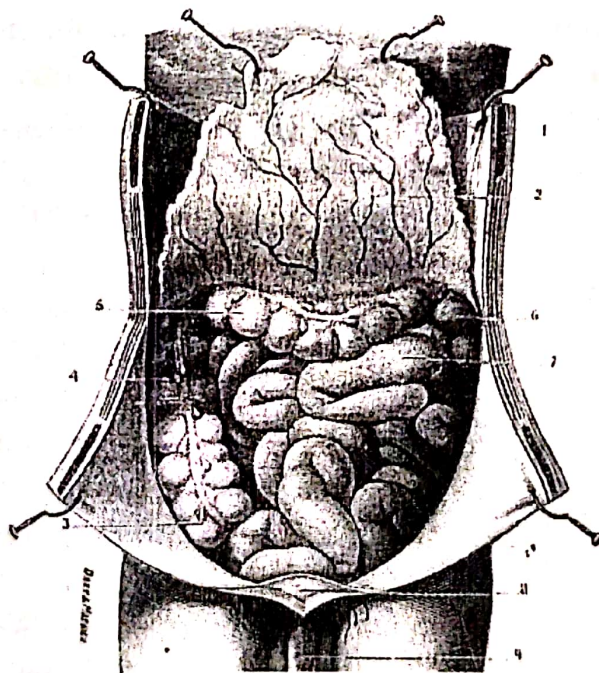


Fig. 26. Ansele intestinale văzute după deschiderea peretelui abdominal anterior (2).

Ocupă partea centrală și inferioară a cavității abdominale și se dispune sub forma unor anse din care primele 6-7 sunt jejunale, așezate orizontal sub mezocolonul transvers, între coloana vertebrală și colonul descendent; urmează apoi ansele verticale ale ileonului ce ocupă segmentul situat între colonul sigmoid și ceco-ascendent; ultima ansă se așează din nou

transversal. În general jejunul este reprezentat de 2/5 din lungimea intestinului, iar ileonul 3/5 distale (Fig. 26).

Nu există o linie morfologică de distincție între cele două segmente, iar diviziunea expusă este în general arbitrară (6).

Ansele jejunale sunt mai groase, mai plisate și mai colorate, iar cele ileale sunt mai netede și prezintă porțiuni grăsoase pe marginea lor mezenterică. Valvulele conivente (Kerckring) sunt mai mari și groase, iar ciliile sunt mai mari la jejun decât la ileon. Plăcile Payer lipsesc în partea superioară a jejunului, iar în partea inferioară sunt mult mai reduse ca număr față de ileon și au tendința de a avea o formă circulară. Glandele Brunner se găsesc numai în porțiunea inițială a jejunului.

Ileonul conține valvule conivente a căror dimensiuni diminuează treptat pentru a dispărea în porțiunea terminală. Pasajul intestinal este mai rapid la jejun, care este un segment de tranzit și secreție, în timp ce la ileon este mai lent deoarece are rol de stază și absorbție. Plăcile Payer sunt mai numeroase și mai mari.

Jejuno-ileonul este fixat la nivelul peretelui posterior al abdomenului de către mezenter (numit și ligamentul jejuno-ileal). Acesta este un mare repliu peritoneal a cărui inserție începe la stânga vertebrei L2, care corespunde unghiului duodeno-jejunal și se întinde până la partea internă a cecului, având o lungime de 16-18 cm și direcție oblică. Este format din două foițe, una dreaptă și una stângă, care se unesc una cu alta înglobând între ele întregul sistem vasculo-nervos și limfatic al intestinului și ajungând la nivelul ansei se separă, o învelește și se unesc pe marginea liberă a acesteia. Este mult mai lungă decât marginea posterioară, corespunzând lungimii intestinului.

Diverticulul Meckel ocazional se poate constata atașat de porțiunea terminală a ileonului la aproximativ 60-100 mm de valvula ileocecală, un diverticul sau un tub, variabil ca lungime, care comunică cu lumenul intestinal printr-o extremitate, în timp ce alta este obstruată și este fixată de peretele abdominal sau alte anse intestinale printr-un ligament fibros. Acest diverticul este un rest embrionar al canalului omfalo-mezenteric (6).

Structura intestinului subțire

Peretele intestinal este compus din 4 straturi sau tunici care mergând de la suprafață în profunzime, sunt: tunica seroasă, musculară, submucoasă (celuloasă) și mucoasă (2, 6):

- *Tunica seroasă* este reprezentată de peritoneul visceral care îi formează o teacă aproape completă și îmbracă intestinul pe toată întinderea sa. Seroasa are un mezoteliu și un strat subseros format din țesut celular lax (1).

- *Tunica musculară* este formată din 2 planuri: unul superficial, mai subțire, alcătuit din fibre musculare netede dispuse circular. Imediat dedesubtul unghiului duodeno-jejunal pătura longitudinală este întărită de

fasciculele mușchiului lui Treitz format din fibre netede și elastice ce provin din pilierul diafragmatic stâng (2, 5, 7). Modul de aranjare a celulelor musculare și legăturile dintre ele favorizează motricitatea, deoarece acestea acționează ca un sincițiu electric. Între cele 2 planuri musculare se află plexul mienteric al lui Auerbach. Stratul muscular circular este mai gros și mai uniform deși diminuează pe măsură ce se apropie de valvula ileocecală.

- *Tunica submucoasă* sau celuloasă este formată dintr-un țesut celular lax care facilitează alunecarea mucoasei pe musculoasă.

- *Tunica mucoasă*. Mucoasa intestinală este mult mai întinsă decât intestinul pe care îl acoperă și ca urmare este obligată să se pliseze. Aceste repliuri sunt valvulele conivente Kerckring care se întind aproape pe toată lungimea. Grație acestor repliuri mucoasa este aproape dublată ca suprafață (2, 5). Este mai groasă și bine vascularizată în porțiunea superioară și mai subțire, palidă și slab vascularizată în rest.

Structural mucoasa este formată din 3 zone:

- 1) *Musculara mucoasei*;

- 2) *Lamina propria*, formată din țesut conjunctiv care conține: plasmocite, limfocite, macrofage, mastocite etc., fibre reticulare și elastice. În această zonă sunt incluse: arteriole, capilare, capilare venoase care merg către plexul mucos și chiliferele centrale ce drenează spre plexul limfatic submucos (1, 5, 6).

Limfocitele din lamina propria sunt predominant de tip T, iar plasmocitele produc toate formele de imunoglobuline (IgA, IgA_s etc.).

Formațiunile limfoide sunt reprezentate de:

- *foliculi limfatici solitari* care sunt mici corpusculi albi, proeminenți pe mucoasă și ocupă de regulă spațiul dintre epiteliu și musculară, răspândiți de-a lungul intestinului.

- *foliculii agminați* = plăcile Payer sunt situați în porțiunea ileală a intestinului, în număr de 20-30 iar dimensiunile variază de la 2 la 10 cm. Aceste plăci sunt dispuse cu axul mare în lungul intestinului pe porțiunea antimezenterică. La nivelul lor nu există valvule conivente, iar vilozitățile dispar. Plăcile Payer conțin celule specializate M iar în zona centrală există un număr mare de celule B și T. Celulele M nu acoperă plăcile și servesc la transportul antigenelor, virusuri și bacterii.

- 3) *Epiteliul* tapetează vilozitățile intestinale și criptele Lieberkühn. În componența acestuia sunt multiple celule cu funcții importante: enterocite, celule Paneth, celule caliciforme, celule enterocromafine și celule nediferențiate (5, 6, 7).

- *Enterocitele* au aspect cilindric cu o margine „în perie” și nucleu ovalar situat bazal. Sunt cele mai importante și au rol deosebit în absorbție. Polul superior al enterocitelor este format din microvilozități care măresc suprafața de absorbție a intestinului.

- *Celulele Paneth* sunt numeroase și localizate în partea profundă a criptelor intestinale. Aceste celule secretă lizozomi și substanțe antibacteriene. Au rol imun și secretă enterokinază.

- *Celulele caliciforme*, prezente pe toată lungimea criptelor și la nivelul vilozităților secretă mucus. Mucina are rol protector celular și rol lubrefiant. Mecanismul de secreție este merocrin (5, 7).

- *Celulele enterocromafine* sunt prezente printre celulele granulare și „stem” ale criptelor de origine endodermală. Secrețiile acestor celule exercită o multitudine de acțiuni asupra intestinului subțire, fiind produse după mecanisme de tip endocrin, paracrin și mezocrin (5).

- *Celulele nediferențiate „stem”*, situate la baza criptelor Lieberkühn, sunt numeroase și participă la regenerarea celulară.

- *Glandele intestinale* sunt tubulare simple (glandele Lieberkühn), numeroase, situate de fiecare parte a membranei mucoase. Sunt formate dintr-o depresie tubulară a mucoasei, aranjate perpendicular pe suprafață, care se deschid printr-un mic orificiu, vizibil între vilozități. Pereții sunt subțiri și formați dintr-un epiteliu columnar care acoperă la exterior capilarele vasculare.

- *Glandele Brunner*, limitate la nivelul duodenului și porțiunii inițiale a jejunului. Sunt glande ramificate, mici, turtite care se deschid la baza vilozităților și răspândite printre acestea. Secreția glandulară este reglată printr-un mecanism reflex, mienteric și umoral (6, 7).

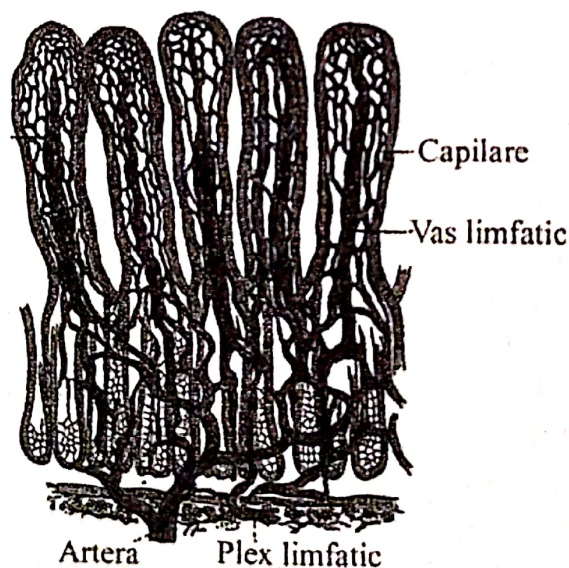


Fig. 27. Structura vilozităților intestinale (6).

Vilozitățile și criptele sunt unități structurale și funcționale ale intestinului (Fig. 27). Vilozitatea este formată dintr-un țesut reticular care conține chiliferul central, vase de sânge, nervi și fibre musculare netede, acoperite de un epiteliu simplu. Fibrele musculare care formează musculatura mucoasei se dispun în jurul chiliferului central de la bază la vârf constituind mușchiul lui Brūker. Aceste fibre musculare sunt

longitudinale și circulare. Con tracția acestuia evacuează conținutul chiliferului spre corion apoi relaxează vilozitatea care poate absorbi noi substanțe (2, 6).

Vase și nervi

Arterele jejuno-ileonului provin din artera mezenterică superioară. Aceasta ia naștere pe fața anterioară a aortei la 2 cm sub trunchiul celiac. Trece pe fața posterioară a pancreasului la nivelul colului și se angajează în grosimea mezenterului. Din convexitatea sa artera dă naștere unor ramuri anastomotice care formează arcade destinate intestinului subțire. Numeroasele ramuri arteriale care pleacă din arcade abordează intestinul prin marginea sa mezenterică și se ramifică pe cele două fețe. Ramurile au caracter terminal și lezarea lor determină necroză. O dată pătrunse la intestin, arterele furnizează ramuri pentru rețeaua sero-musculară, musculară și submucoasă. De aici pleacă ramuri la vilozități și la foliculi (2, 6, 11).

Venele se unesc la baza vilozităților și formează rețeaua mucoasă, apoi submucoasă, transmusculară până la subseroasă de unde se varsă în vena mezenterică superioară.

Limfaticele urmează venele, formând aceleași rețele și duc limfa din chilifere către ganglionii mezenterici și apoi către cisterna Pequet.

Nervii vin pe vase sau printre ele, pătrund la nivelul peretelui și formează cele 2 plexuri: mienteric Auerbach și submucos Meissner (11).

Unghiul duodeno-jejunal

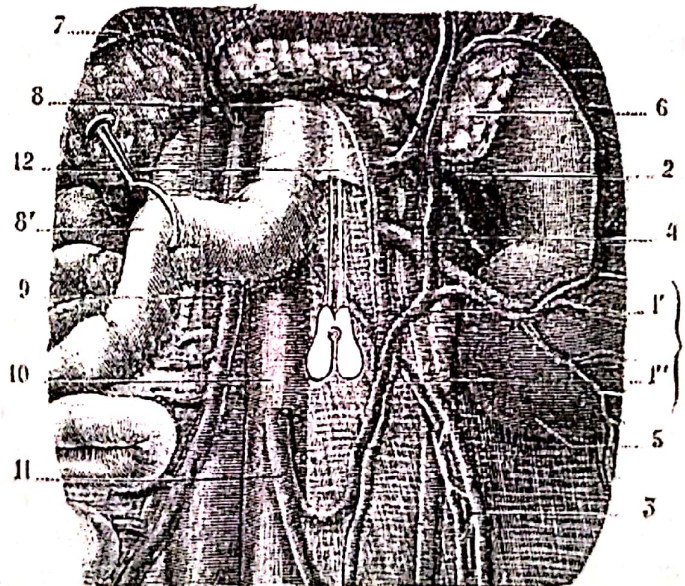


Fig. 28. Arcul vascular al lui Treitz (2).

Duodenul și jejunul se unesc la nivelul mușchiului lui Treitz formând un unghi numit duodenojejunal. Este locul unde porțiunea fixă a duodenului se continuă cu cea mobilă a jejunului. Acesta se află sub rădăcina mezocolonului transvers, la stânga coloanei vertebrale (L2) și la dreapta

colonului descendent. Marginea superioară vine în raport cu crosa venei mezenterice inferioare în momentul când se angajează dedesubtul și îndărătul pancreasului (Fig. 28).

Are raport important la dreapta cu vasele mezenterice superioare care încrucișează D3, raport foarte important în manevrele de decrucișare efectuate pentru rezecția tumorilor la acest nivel.

Pătura musculară longitudinală a intestinului este întărită de fibrele mușchiului lui Treitz. Acesta este format din fibre netede și elastice ce se desprind de pe pilierul diafragmatic stâng în vecinătatea orificiului aortei. Este un mușchi digastric, prezentând o intersecție fibroasă între cele două fascicule: diafragmatic și duodenal. Are cam 15-20 mm lungime și 15-20 mm lățime. La acest nivel apar primele artere jejunale ce provin din flancul stâng al arterei mezenterice superioare și anastomoza între artera jejunală și artera pancreaticoduodenală stângă. Existența limfaticelor care au un traiect scurt până la ganglionii retropancreatici determină invadarea timpurie a acestora de către procesele tumorale maligne, făcându-le inextirpabile și nu permite efectuarea de operații oncologice.

4.1.2.FIZIOLOGIA INTESTINALĂ. DIGESTIA ȘI ABSORBȚIA INTESTINALĂ

Intestinul reprezintă cea mai importantă parte a tubului digestiv, deoarece la nivelul său are loc absorbția substanțelor nutritive, care prin structura sa asigură 90 % din acest proces.

Substanțele nutritive (proteinele, glucidele, lipidele) sunt transformate prin procesul de digestie în produși simpli asimilabili. Acest fenomen se produce sub acțiunea sucurilor digestive, pancreatic, bilă și suc intestinal și a diferitelor mișcări intestinale unde alimentele suferă transformări mecanice, hidroliză enzimatică etc. Substanțele nutritive sunt transformate în constituenți simpli nespecifici, care pot fi ușor absorbiți (21).

După Simona Tache procesul are loc în două etape: *extracelulară* (luminală) și *intracelulară* (intraenterocitară). *Etapa extracelulară* este de minimă importanță și se desfășoară în lumenul intestinal, rol major în digestie având enzimele pancreatice și bila. Produsele rezultate din hidroliza parțială sunt supuse unui proces de digestie, cu ajutorul enzimelor la nivelul marginii în perie (21, 13).

Etapa intracelulară definitivează procesul de digestie, astfel că produșii de predigestie sunt transformați în forme absorbabile, care are loc cu participarea enzimelor citoplasmice și lizozomale din enterocit (21, 22). În urma acestui proces complex proteinele sunt desfăcute până la peptide simple și aminoacizi, glucidele sub formă de monozaharide și lipidele ajung la acizi grași, gliceride și glicerol.

Absorbția intestinală este procesul de transfer al produșilor simpli, apei și electroliților, vitaminelor, mineralelor prin mucoasa intestinală în mediul intern. Absorbția în intestinul subțire este favorizată de o serie de structuri cum sunt: valvulele conivente, vilozitățile și microvilozitățile marginii în perie, unde se absoarbe 90 % din conținut. Vilozitățile prin constituția lor anatomică facilitează absorbția datorită contracției mușchiului lui Bürke, jucând rolul unei adevărate pompe mecanice (21, 22, 23).

Substanțele astfel digerate vor fi transferate prin mucoasa intestinală în raport de mărimea lor prin sisteme de macro și microtransfer. Sistemele de microtransfer asigură trecerea continuă de molecule și ion, iar cele de macrotransfer trecerea de macroparticole și sunt reprezentate de *endocitoză* și *exocitoză*.

Digestia și absorbția glucidelor. Acestea sunt ingerate sub formă de mono, di și polizaharide de origine vegetală și animală. Digestia începe la nivelul cavității bucale și e reluată la nivelul intestinului subțire sub acțiunea amilazei pancreatice și dizaharidazelor din marginea în perie (7, 21, 23). Absorbția glucidelor se produce cu maxim de intensitate la nivelul jejunului proximal. Transportul este activ pentru glucoză și galactoză și pasiv pentru fructoză.

Digestia proteinelor începe la nivelul stomacului sub acțiunea enzimelor proteolitice. La nivelul intestinului subțire polipeptidele formate prin digestia gastrică sunt supuse acțiunii proteazelor pancreatice și la nivelul marginii în perie sub acțiunea peptidazelor enterice.

Din digestia proteinelor rezultă aminoacizi, di și tripeptide. În intestinul subțire la om sunt practic digerați până la aminoacizi care sunt absorbiți cu viteză crescută în jejun și mult mai puțin la nivelul ileonului. Zilnic se absorb 50-100 g de aminoacizi.

Digestia și absorbția lipidelor. Digestia acestora începe la nivelul cavității bucale și este continuată în stomac și la nivelul intestinului subțire. La acest nivel grăsimile sunt emulsionate și apoi sub acțiunea sărurilor biliare formează micelii care ușurează acțiunea enzimelor lipolitice cât și transferul prin membrana apicală a enterocitelor. La nivelul enterocitelor acizii grași cu lanț lung și monogliceridele sunt recombinate pentru a forma produse noi: trigliceride și fosfolipide. Resinteza are loc la nivelul reticulului endoplasmatic, unde sunt învelite cu un strat de beta-lipoproteine, colesterol, fosfolipide formând *chilomicronii* care părăsesc enterocitul, trecând în circulația limfatică și apoi în cea sistemică.

Absorbția lipidelor are loc în jejun și mai puțin în ileon, zilnic se absorb aproximativ 100 g lipide.

Absorbția apei și electroliților

Transportul apei și electroliților este o funcție de bază a intestinului și organelor anexe. Intestinul participă atât la absorbția apei și a electroliților cât și la secreția acestora. Prin aceste procese intestinul are un rol redus în

menținerea homeostaziei hidroelectrolitice și acidobazice a organismului, dar în situații patologice perturbarea balanței afectează considerabil homeostazia (21). Rezorbția apei are loc în cantitate maximă la nivelul duodenului și jejunului.

Absorbția sodiului se face pasiv în duoden și jejun și puțin la nivelul ileonului.

Calciul se absoarbe în jejun sub formă solubilă și este favorizat de dieta bogată în proteine, lactoză, acid ascorbic, vitamina D, săruri biliare etc. și este inhibată de acizii fosforici, oxalic etc.

Fierul se absoarbe activ în duoden, jejun sub formă de fier bivalent și săruri ferice.

Motilitatea intestinală

Prin constituția sa anatomică intestinul are un strat muscular bine dezvoltat mai ales la nivelul jejunului precum și prezența plexurilor nervoase Meissner și Auerbach care reprezintă sistemul autonom de reglare. Întreaga activitate nervoasă este sub controlul sistemului simpatic și parasimpatic. Musculatura parietală prezintă o activitate motorie continuă, automată, oscilatorie a potențialului de membrană. Ele determină ritmul contracțiilor musculare și viteza de propagare a contracțiilor. Acest ritm constituie „activitatea electrică de control” sau „ritm de unde lente” (23, 24, 25), dar prezintă și unde potențiale de vârf.

Undele lente permanente realizează ritmul contracțiilor de bază (RtB) care este independent de plexurile nervoase intrinseci și de activitatea motorie. Sursa acestora este la nivelul „pacemaker”-ului duodenal. Ritmul oscilațiilor variază de la 12/minut în jejun la 9,3/minut în ileon (13, 23, 25).

Contracția musculaturii netede intestinale se produce când depolarizarea membranei musculare este maximă. Sub aspect electric corespondentul undei de contracție este un mănunchi de „potențiale de vârf” (7, 25). Aceste contracții corespund cu complexe motorii migratorii (CMM) care sunt urmate de contracții segmentare.

Aceste CMM sunt sub control nervos și umoral stimulate de controlul seric al motilinei. Contracțiile peristaltice au un ritm de propagare de 1-2 cm/sec. și determină progresia conținutului intestinal.

Reglarea motilității se face de către factorii nervoși și umorali. Sistemul nervos enteric este reprezentat de cele două plexuri intestinale care au rolul de a cupla excitația electrică a undelor lente cu activitatea contractilă și de a asigura propagarea. Originea reflexelor se realizează prin arcuri reflexe intramural (12, 23, 25). Sistemul nervos extrinsec este reprezentat de nervii vagi și nervii splanhnici. Aceștia modulează activitatea plexurilor mienterice.

Funcția endocrină a intestinului subțire

Mucoasa intestinului subțire este o importantă sursă de hormoni, a căror principală funcție este reglarea activității tractusului gastro-intestinal.

Secretina este primul hormon descris și este eliberată de mucoasa duodenală și jejunală (20). Este elaboarată de secreția celulelor S ca răspuns la concentrația de H^+ intraluminal. Stimulează secreția biliară și pancreatică în lumenul intestinal și furnizează pH favorizând digestia grăsimilor. Are acțiune coleretică dar inhibă secreția gastrică și motilitatea intestinală (22, 26).

Colecistikinina și pancreozimina sunt elaborate la nivelul mucoasei intestinale sub acțiunea aminoacizilor și a acizilor grași. Facilitează digestia și absorbția prin stimularea secreției pancreatice și biliare. Stimulează umplerea și evacuarea veziculei biliare și crește fluxul biliar prin relaxarea sfincterului Oddi. Stimulează motilitatea și eliberarea altor hormoni: insulina, somatostatina, calcitonina etc.

Enteroglucagonul este eliberat la nivelul mucoasei intestinale iar eliberarea sa este stimulată de prezența glucidelor, acizilor grași și trigliceridelor. Este un hormon cu acțiune inhibitoare, fiind un factor cu acțiune feed-back, controlând segmentele superioare (13, 22, 26).

Funcția imunologică a intestinului

Intestinul elaborează imunoglobuline, în mod deosebit IgA, IgA1 care protejează organismul de agresiunea agenților endoluminali. Aparatul imunologic și fagocitar este situat în lamina proprie și cuprinde: limfocite, macrofage și mastocite, dispuse în jurul membranelor bazale. Celule M specializate captează și transportă antigenele care au ajuns în zona subepitelială. La acest nivel se realizează procese imunologice organizând fagocitoza.

Mucusul intestinal captează particule antigenice și bacteriile, împiedicându-le să ajungă până la epiteliu. Imunoglobulinele din mucus blochează antigenele împiedicând pătrunderea acestora la nivelul epiteliului intestinal (7, 22, 26).

4.2. TUMORILE JEJUNO-ILEALE

Tumorile intestinului subțire au o mare variabilitate histologică în raport cu țesuturile din care provin. Frecvența lor este apreciată între 1 % - 5 % (1, 13), dar sunt mult mai frecvente decât se credea până acum.

Anatomo-patologic tumorile se clasifică:

Tumori de origine epitelială	-benigne–adenoame, polipi, displazii -maligne–adenocarcinomul primitiv, secundar și tumori carcinoide
Tumori mezenchimale (stromale)	-benigne–leiomiom, lipom, fibrom, neurinom; -maligne–leiomiosarcom, -liposarcom, fibrosarcom, neurosarcom
Boli imunoproliferative	-hiperplazia limfoidă; -boala imunoproliferativă a intestinului subțire -limfoame maligne: -non-Hodgkin; -plasmocitom; -leucemii; -macroglobulinemii
Hamartoame	-sindrom Peutz-Jeghers; -neurofibromatoză; -sindrom Cronkite-Canada

După Tratatul de Gastroenterologie – M. Grigorescu

4.2.1. TUMORILE BENIGNE ALE JEJUNO-ILEONULUI

4.2.1.1. Adenomul tubular (polip adenomatos)

Este o tumoră asemănătoare ca structură cu cel colonic. Acesta poate fi unic (solitar) și multiplu. În cazul localizărilor multiple se găsesc și alte localizări în special pe colon. Polipoza multiplă se observă frecvent pe ileon.

Macroscopic aspectul acestor polipi poate fi apreciat cu ocazia unei enteroscopii (push endoscopy) a căror culoare este asemănătoare mucoasei jejunale. Localizarea poate fi pe toată întinderea intestinului subțire. Polipii solitari sunt localizați frecvent la nivelul jejunului.

Tumora este bine conturată, rotundă, relativ moale și nu depășește 3 cm. Poate fi sesilă sau pediculată cu evoluție spre lumenul intestinal, rareori localizată submucos sau subseros.

Polipul adenomatos dezvoltat pe glandele Lieberkühn se dezvoltă pe peretele intestinal având o bază largă de implantare, sesil, rareori pediculat (Fig. 29).

Microscopic. Din punct de vedere structural polipii adeomatoși au aceleași caractere arhitecturale. Au o structură formată dintr-un suport de țesut conjunctiv acoperit de un strat de epiteliu columnar. Capul polipului are o suprafață netedă, uneori lobulată. Tranziția de la epiteliul normal la adenom este abruptă, dar elementele epiteliale sunt asemănătoare mucoasei normale.

Adenomul evoluează obișnuit spre lumenul intestinal, mai rar este situat submucos și foarte rar subseros. (Fig. 29).

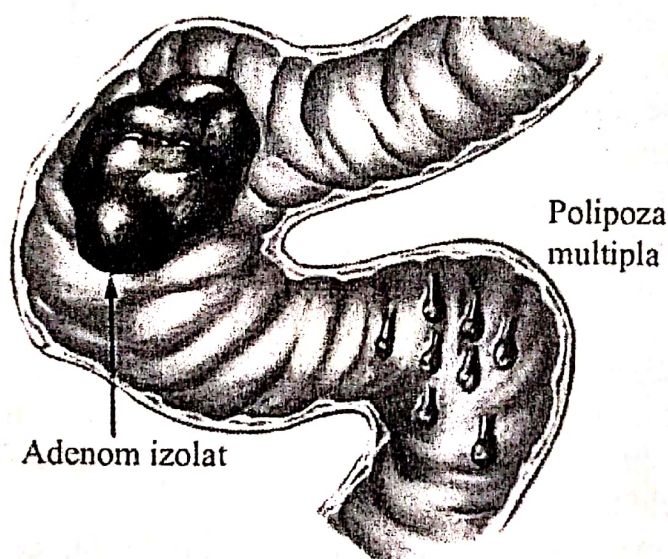


Fig. 29. Adenom izolat și polipoză multiplă (20).

Stroma polipului adenomatos derivă din submucoasă, pătrunde în pedicul împreună cu vasele și limfaticile care se ramifică.

Aproximativ 10 % din adenoame aparent benigne conțin distinct focare de „cancer precoce”, „early cancer” limitat la lamina propria a corpului polipului și nu invadează submucoasa. Aceste zone conțin focare de „carcinom in situ”, formate din glande atipice cu un mare număr de celule bazofile și nuclei mitotici activi

În 1 % din cazuri, procesul malign se extinde și cuprinde tulpina, moment în care polipul se transformă în „carcinom infiltrativ”.

De obicei aceste tumori sunt descoperite întâmplător și numai o mică parte sunt simptomatice. Dacă polipul se excizează și tulpina este lungă vindecarea este completă.

Aspecte clinice.

Un număr important de adenoame sunt asimptomatice. Au evoluție îndelungată până când apariția unei complicații o face manifestă. Tabloul clinic este dominat de *durere*, cu aspect difuz sau mai frecvent colicativ. Deseori se instalează fenomene subocluzive, alteori apare hemoragia digestivă manifestă sau ocultă. Pertzén și Bridge atrag atenția că adenoamele maligne se manifestă cu *dureri abdominale, vărsături, scădere în greutate, paloare, anorexie și rareori se percepe tumora*.

Diagnosticul clinic este dificil. Pe baza semnelor el poate fi bănuit și precizat prin explorări paraclinice (27, 30).

Explorări paraclinice

Examenul radiologic poate fi negativ. Atunci când adenomul are o anumită dimensiune, determină o imagine lacunară, regulată, bine delimitată. Recent numeroși autori susțin că pentru diagnosticul tumorilor intestinale trebuie început cu o examinare CT, în special când se suspicionează obstrucția intestinală (32). Pentru examenul distal al intestinului se utilizează *enterocлизisul*, care este o metodă specifică și sensibilă pentru detectarea leziunilor intestinului cu excepția celor localizate pe intestinul terminal. Avantajul acestei metode constă în posibilitatea de a destinde toate segmentele intestinale, de a crește separația acestora, ceea ce permite evaluarea tuturor pliurilor mucoase. Poate identifica tumori mici (vezi cap. II).

CT abdominală. Tumorile abdominale pot fi suspectate prin această metodă când peretele este mai gros de 1,5 cm sau când există mase mezenterice mai mari de 1,5 cm (32). Permite diferențierea formelor benigne de cele maligne.

Entero-endoscopia este o metodă din ce în ce mai mult utilizată deoarece aduce date importante pentru diagnostic. Se folosesc:

– „*push-endoscopy*” (endoscopia împinsă) care utilizează un endoscop lung sau colonoscop pediatric pentru examinarea intestinului sub unghiul lui Treitz. Se examinează formațiunile care au pentru adenoame aspectul și culoarea mucoasei normale. Metoda permite efectuarea de biopsii din zonele suspecte sau din polipi (40).

– „*sonde-enteroscopy*” folosește un endoscop de 5 mm cu două canale. Cu această metodă se controlează intestinul pe toată lungimea sa, inclusiv ileonul și colonul. Poate depista tumori în stadii incipiente, dar nu permite biopsia deoarece endoscopul este prea subțire.

În practică enterocлизisul este metoda cea mai utilizată, iar endoscopia are indicații absolute în eșecurile enterocлизisului.

La bolnavii care prezintă hemoragie digestivă activă se va efectua scanarea izotopică cu sulfură coloidală marcată cu Tc99 sau eritrocite marcate care vor evidenția sângerarea la bolnavii cu HDS de până la 0,1 ml/min (45).

Tratamentul este numai chirurgical, după ce s-a precizat diagnosticul iar indicația este formală. Se va efectua excizia formațiunilor intestinale chiar și a celor care sunt asimptomatice. Tumorile se vor ridica prin *enterotomie*, dacă se pot depista, sau prin rezecție segmentară.

Pentru formațiunile care au aspect malign, rezecția va fi întinsă, cu ridicarea stațiilor ganglionare pentru a se respecta principiile oncologice.

4.2.1.2. Adenomul vilos

Este cea mai frecventă tumoră intestinală în raport cu localizările colorectale. Acest fenomen este explicat de aspectul anatomic al jejunu-ileonului a cărei mucoasă este vilosă (32). Tumora se localizează frecvent pe jejun, fără a fi exclusă din celelalte segmente.

Macroscopic.

Tumorile sunt voluminoase depășind 3 cm în diametru, în comparație cu adenoamele tubulare care rareori ating aceste dimensiuni (27). Formațiunile sunt bine delimitate, au un aspect sesil, rareori pediculate, de consistență moale, catifelată, ușor sângerândă (Fig. 30), multilobată, stufoasă, datorită prezenței vilozităților.

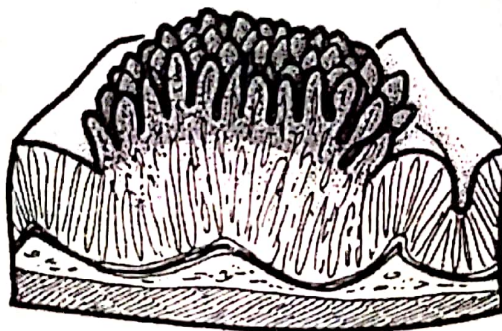


Fig. 30. Aspect macroscopic al unui adenom vilos (252).

Polipii vilosi sunt în general unici, apar la vârste mai înaintate, iar carcinomul dezvoltat pe adenom este în general nediferențiat. Provin din mucoasa jejunală printr-o bază largă de implantare, care rămâne supă. Sunt tumori unice, mai rar multiple.

Microscopic polipul vilos este un conglomerat de vilozități, fiecare din ele cu un ax conjunctivo-vascular, cu stromă redusă, tapetat de un epiteliu cu mitoze frecvente. Apar fenomene de *displazie* și conține în unele cazuri focare de „*carcinom in situ*”. Celulele epitelului sunt alungite, cu nuclei turtiți dispuși central sau la baza celulelor.

Adenomul vilos intestinal are aspect conopidiform și crește într-o masă sesilă fungoasă cu tendință la transformare malignă. Pe un studiu de 192 de pacienți cu adenoame vilosase cu diferite localizări intestinale Buckley și col. constată prezența în 30 % din cazuri de „*carcinoame invazive*” după excizia adenomului. În majoritatea cazurilor au existat

focare de displazie care constituie de fapt precursorii degenerării maligne (30, 31, 32). În general se consideră că cu cât dimensiunile tumorii sunt mai mari cu atât crește riscul degenerării. În cazul tumorilor intestinale nu s-a stabilit dacă există o corelare între dimensiunile acestora și gradul de malignizare (30, 32).

Tabloul clinic

Tumorile vilozice sunt rar asimptomatice. Apariția semnelor clinice este direct proporțională cu mărimea, localizarea și raportul tumorii cu lumenul intestinal.

Primul semn este reprezentat de *durere* cu caracter difuz, dar mai frecvent sub formă de *colici abdominale*. Rare la început, acestea cresc ca durată și frecvență o dată cu creșterea în dimensiuni a tumorii. Intensitatea colicilor este mult mai mare cu cât tumora este situată mai proximal.

Manifestarea clinică poate avea aspect acut, cel mai frecvent de ocluzie intestinală (15-20%) produsă prin invaginație, volvulus și mai rar prin obstrucție.

Hemoragia manifestă sau ocultă este unul din semnele obișnuite. Frecvent pot apărea fenomene subocluze care iau aspectul de sindrom König. Examenul obiectiv este de regulă negativ.

Explorări paraclinice

Examenele biologice evaluează starea generală a bolnavului, determinând tabloul sanguin și urinar și efectuarea explorărilor organice de rutină.

Examenul radiologic cu substanță baritată arată că tumorile vilozice pot determina imagini lacunare dar conțin multiple arii transparente prin care se pun în evidență ramificațiile fine ale procesului vilos. Aspectul general este conopidiform (32).

„*Push-enteroscopy*” – explorarea endoscopică a intestinului subțire este potențial de primă importanță pentru determinarea tumorilor intestinale mai ales a celor care sângerează a căror origine este obscură ca și pentru diaree sau malabsorbție. Acest mod de explorare este însă limitat la nivelul jejunului, dar permite studiul amănunțit al anatomiei și patologiei intestinului subțire.

Enterocлизisul este metoda mult folosită deoarece explorarea începe sub unghiul duodeno-jejunal și poate identifica formațiuni mici (vezi cap. II). Totuși acest mod de explorare are limite, motiv pentru care utilizarea acestuia împreună cu CT dă rezultatele cele mai bune.

CT helicoidală și enterocлизisul este o nouă metodă de a detecta tumorile intestinale, ușor de efectuat și bine tolerată. Este mai sensibilă decât examenul baritat standard și mai puțin invazivă decât enteroscopia. Procesele tumorale și stadializarea formațiunilor se fac folosind o singură examinare. Se poate aprecia existența polipozei intestinale (48).

Diagnosticul pozitiv se bazează mai puțin pe semnele clinice care nu au nimic specific și mai mult pe explorări. Cu toate acestea, suferința digestivă există și impune explorarea care va preciza diagnosticul. Pentru tumorile hemoragice, scanarea izotopică cu Tc99 își găsește o bună indicație (45).

Tratamentul este numai chirurgical, aplicat în toate localizările tumorale. Este indicată polipectomia prin *enterotomie*, *enterectomia segmentară sau enterectomie lărgită cu limfadenectomie în caz de suspiciune neoplazică*.

Rezultatele postoperatorii sunt în general favorabile. Rare recidive.

4.2.1.3. *Polipozele intestinului subțire*

Constituie un grup important de afecțiuni a căror trăsătură este determinismul genetic. Întreg tractusul intestinal este afectat simultan de polipi cu caracter adenomatos. Leziunile polipoide care simulează adenoamele, fie vilozități sau adenomatoase, sesile sau pediculate, sunt frecvent situate pe colon și mai rar pe intestinul subțire.

Leziunile adenopapilare ale intestinului se produc împreună cu pigmentația melanică dispersată pe pielea din jurul buzelor și pe mucoasa bucală. Petele melanice pot fi răspândite pe pleoape, degete și picioare și oriunde pe piele. Aceste fenomene apar la copii mai ales după pubertate și rămân pentru tot restul vieții. Sindromul poate să apară și la adultul tânăr iar dezordinile genetice sunt probabil transmise ereditar. Această asociere a papiloamelor intestinale și pigmentația mucocutanată constituie sindromul Peutz-Jeghers.

După Bailey (citată de 27) mulți polipi pot fi prezenți în intestinul subțire fără existența maculelor melanice la buze și față și se consideră că acest aspect este o variantă a sindromului manifest. Rar polipii sunt solitari, frecvent sunt multipli dezvoltându-se pe stomac, duoden și intestinul subțire. Mărimea polipilor intestinali variază de la câțiva noduli de dimensiuni mici la leziuni pedunculare de câțiva cm în diametru. Polipoza progresează intermitent, pe diferite segmente intestinale, luni sau chiar ani de zile când are loc apariția de noi polipi (27, 28, 30, 42).

Histologic polipii sunt formați din elemente epiteliale bine diferențiate ale mucoasei intestinale. Ca urmare vor fi prezente toate tipurile de celule: *columnare*, *cupuliforme*, *Paneth* și *celule argentafine*. Celulele Paneth și cele argentafine sunt situate la baza tubului adenomatos și vecinătatea musculaturii. Rata diviziunilor celulare este cea obișnuită a mucoasei intestinale. Atipiciile și creșterea numărului de mitoze sunt rar întâlnite, dar legătura cu musculatura este importantă deoarece poate crea impresia de invazie. Acești polipi sunt mai degrabă hamartomatoși decât tumori adevărate (Morson).

Polipoza intestinală poate fi: *familială* și *nefamilială*. Diferențierea acestor forme este dificil de făcut.

Polipoza familială (Fig. 31) este forma cea mai comună în care natura ereditară este acceptată de majoritatea autorilor. Boala este transmisă prin mecanism autozomal dominant, caracterizată prin apariția la o vârstă tânără, afectează ambele sexe și prezintă numeroși polipi, de regulă pe rectocolon și tractul digestiv superior (46, 52).

Caracteristica principală este numărul foarte mare de polipi adenomatoși, diseminați pe întreg colonul și mai rar pe intestin. Apariția polipilor manifestă are loc în jurul vârstei de 14-15 ani și cresc până la 22 ani, când devin foarte numeroși. Deși s-a crezut că interesarea intestinului subțire nu există, s-au comunicat cazuri de implicare a tubului digestiv superior, în special a duodenului și stomacului.



Fig. 31. Polipoza familială (252).

De aici necesitatea explorării gastroduodenale pentru a depista polipii adenomatoși. În cancerul periampular duodenal s-a discutat asocierea acestuia cu polipoza colică familială (27, 37, 52, 53). Toate leziunile polipoide existente pe intestinul subțire sunt adenoame veritabile, al căror diagnostic este precizat prin examen biopsic ce nu este întotdeauna posibil. Având în vedere că boala este transmisă printr-o genă care afectează ambele sexe, iar în familiile unde există doi sau mai mulți membri în care unul dintre părinți este purtătorul genei, 40% dintre aceștia sunt predispuși să facă boala, în timp ce restul rămân normali (46). Cercetările de genetică moleculară au identificat și caracterizat o genă numită „gena A.P.C”, localizată pe brațul lung al cromosomului 5 (5q21 – q22) ale căror mutații sunt responsabile de apariția polipozelor adenomatoase familiale. Deși factorii genetici au rolul dominant este necesar a se ține cont și de factorii de mediu care împreună cu cei genetici au importanță în creșterea și evoluția polipozelor către cancer (50, 55).

Simptomatologia

Polipoza familială poate evolua mai multă vreme asimptomatic și se manifestă printr-un disconfort abdominal vag care nu alertează pacientul. Semnele clinice apar după pubertate sau la adultul tânăr fără a se decela un tablou clinic caracteristic. Importanța acestora este în funcție de numărul și extinderea polipozei, de situația localizării lor pe alte segmente digestive. Asocierea cu localizarea duodenală este posibilă.

Având în vedere că aceste localizări în afara colonului nu au deseori o expresie clinică, prezența lor trebuie căutată de regulă prin examene radiologice, endoscopice, duodenografii, arteriografii etc. Localizarea polipilor pe jejun-ileon este mult mai rară. *Dubinski H. S.* pe un studiu prospectiv pe 200 pacienți a constatat evoluția lentă a polipilor duodenali și că bolnavilor cărora li s-a practicat colectomii pentru polipoză care au decedat au avut în 5 % din cazuri afectări ale tractusului gastro-intestinal superior. În localizările intestinale polipoza poate determina dureri sub formă de colică, sindrom subocluziv, sau fenomene determinate de localizarea duodenală a polipului.

Diagnosticul este dificil din cauza absenței semnelor clinice intestinale, dar dominate de tabloul clinic al polipozei rectocolice. Ca o regulă este instituirea explorărilor tractusului digestiv superior prin endoscopie, radiologie, enterocлизis push-endoscopy. *Tratamentul* este chirurgical, iar pentru pacienții a căror boală este avansată, se va utiliza chimioterapie.

Polipoza intestinală diseminată se caracterizează prin dezvoltarea polipilor pe stomac, duoden, jejun. Polipii au dimensiuni variabile de la noduli mari pedunculați la noduli mici sesili care greu pot fi identificați cu ochiul liber. Examenele *anatomopatologice* demonstrează existența polipilor adenomatoși în diverse stadii de dezvoltare. Numărul polipilor este extrem de mare încât răspândirea lor pe mucoasa intestinală o acoperă aproape în întregime fără a mai exista zone de mucoasă normală. Uneori acest tip de polipoză poate avea caracter segmentar. Frecvența bolii este scăzută dar cu mare risc de cancerizare. Transmiterea bolii este ereditară dominantă autozomal (40, 45, 52).

Sindromul Gardner

Polipoza intestinală difuză este asociată uneori cu tumori multiple ale oaselor și țesuturilor moi (chiști, fibroame, tumori desmoide, fibromatoză mezenterică). Acest sindrom este probabil transmis printr-o singură genă dominantă. Deși evoluția bolii este lentă, se caracterizează printr-o mare capacitate polipogenă (52). Riscul malignizării este mult discutat. Un aspect important al acestui sindrom sunt manifestările extraintestinale care preced de regulă apariția polipozei care nu devine aparentă decât după vârsta de 30 ani (27,46). Polipoza familială este distribuită colonului și ocazional și pe alte segmente ale tubului digestiv.

Bolnavii cu sindrom Gardner prezintă dureri sub formă de colici determinate de polipoza colică, dureri ca urmare a prezenței tumorii desmoide, fenomene ocluzive sau fenomene dureroase determinate de prezența adenocarcinomului duodenal. *Tratamentul* constă în supravegherea atentă, evolutivă a bolnavilor, extirparea polipilor recto-colici, iar în prezența degenerării se va recurge la intervenții radicale.

Sindromul Cronkhite-Canada

Este de fapt o asociere a unei polipoze ce afectează întregul tub digestiv asociat cu melanoză tegumentară și tulburări ale fanerelor (alopecie și atrofierea unghiilor). *Etiopatogenia* este neclară, iar posibilitățile de malignizare dificil de apreciat din cauza rarității bolii (52). *Clinic* se manifestă prin *diarei frecvente* ce pot determina dezechilibre hidroelectrolitice, hipoproteinemie. *Hemoragiile* pot fi mici și repetate, determinând stări de anemie severă. Există o atrofie unghială, accentuată, o pigmentare brun-albăstruie a tegumentelor plantare, alopecie axilară și pubiană. Evoluția este de lungă durată. Malignizarea este posibilă. *Tratamentul* este medical de reechilibrare hidroelectrolitică și rezecția intestinală în caz de leziuni degenerate.

Sindromul Cowden

Este o polipoză gastrointestinală cu hamartomatoză asociată. Formațiunile polipoide sunt răspândite începând de la cavitatea bucală la colon. Acestea au o structură diferită la același bolnav (hiperplastici, juvenili, fibromatoși, etc.). Leziunile cutanate sunt de aspect verucos, papular sau lichenoid care apar la nivelul extremității capului. Sindromul este dominat de manifestările cutanate în timp ce manifestările digestive sunt estompate.

Polipii hamartomatoși sunt considerați malformații de creștere și nu tumori veritabile. Polipii prezintă anomalii de structură ca urmare a dezvoltării în exces a componentelor mucoasei intestinale: epiteliu, țesut conjunctiv, muscular, vascular. Apar la vârste diferite dar cu precădere la copii și tineri (27, 50). Polipoza juvenilă și sindromul Peutz-Jeghers sunt forme ale polipilor hamartomatoși.

Polipoza juvenilă

Polipoza juvenilă este obișnuit întâlnită în patologia pediatrică și constituie un factor etiologic important pentru numeroase cazuri de sângerare colo-rectală și intestinală. Apartenența histologică este considerată a fi non-neoplastică, distingându-se de alte forme de polipi. Acest concept a fost schimbat în ultimii ani deoarece s-a constatat o incidență a carcinomului la bolnavii cu polipoză familială și non-familială (29). Varphey și Thapa pe un studiu a 11 pacienți cu polipoză non-familială au constatat leziuni de displazie a epitelului în focare, moderată în 10 cazuri și inițială în 3. Ca urmare, toți polipii după polipectomie vor fi supuși examenului histopatologic pentru a se determina displazia epitelială (29).

Polipii juvenili sunt formațiuni pediculate sau sesile ale căror dimensiuni variază între 2 și 5 cm, cu suprafața netedă fără lobulații ca în polipii adenomatoși, care pe secțiune au aspect chistic ce conțin lichid sau mucus. Datorită acestui fapt au fost considerați „*polipi de retenție*” (51).

Microscopic polipul are un epiteliu superficial denudat și înlocuit cu o cantitate variabilă de țesut celulo-vascular. Elementele glandulare sunt frecvent dilatate și au aspect chistic, conține mucină sau numeroase leucocite polimorfonucleare. În interiorul polipului există spații chistice variabile ca mărime înconjurate de celule epiteliale columnare secretoare de mucus.

Polipii juvenili sunt solitari în 70 % din cazuri (42, 50, 51). *Patogenia* lor a fost atribuită unor procese *alergice, neoplastice și influențelor inflamatorii*. Cea mai plauzibilă teorie este a lui Roth și Haswig (citați de 27) care precizează că aceste leziuni rezultă dintr-un proces inflamator care determină blocajul glandelor. Are loc o proliferare glandulară cu dilatații care este urmată de blocarea secreției și apariția spațiilor chistice, ceea ce justifică denumirea de *polipi de retenție* (27, 29, 37, 42). Polipii juvenili nu se întâlnesc numai la copii și tineri, ci și la persoanele adulte, chiar la vârste înaintate. Manifestările clinice sunt predominant rectale – *hemoragii, diaree, prolaps rectal*, iar în localizările intestinale domină fenomenul de invaginație cu ocluzie intestinală. Toate fenomenele apar în copilărie. Deși malignizarea acestor polipi este rară, se consideră că în aproximativ 10 % degenerarea este posibilă.

Sindromul Peutz-Jeghers

Este un sindrom ereditar autozomal dominant, caracterizat prin asocierea unei polipoze de tip hamartomatos localizat cu predilecție la nivelul jejunului și ileonului asociat cu pigmentări melanice mucocutanate, evidente la față, mucoasa bucală, mâini și picioare, zona perianală și genitală.

Sindromul a fost descris pentru prima dată de Peutz în 1921 la un copil de 15 ani și prin studiile efectuate asupra întregii familii, stabilește caracterul ereditar al bolii. În 1949, Jeghers comunică alte cazuri asemănătoare, descriind și definitivând sindromul.

Din analizele familiale s-a stabilit că 40% din rudele bolnavilor au semne de boală iar urmașii unui bolnav au 50% șanse să facă boala. Localizarea importantă a polipilor este în 80-90% din cazuri pe intestinul subțire, pe stomac 25-45% și colon 60%, precum și în căile biliare. Numărul lor variază, suprafața este lobulată, sunt pediculați sau sesili iar dimensiunile variază între 1-4cm (45, 53, 57).

Macroscopic aspectul este asemănător polipilor adenomatoși. Apar sub formă de proeminente ale muscularei mucoasei acoperite de un epiteliu intestinal normal. Uneori pot exista asociat polipi adenomatoși.

Microscopic apare ca anomalie a muscularei mucoasei care formează excrescențe ce dau aspectul de formațiuni arboriforme, acoperite cu elemente epiteliale care au aspect al mucoasei intestinale. Țesutul muscular se găsește în cantități mari, aranjat dezordonat, element care diferențiază polipii hamartomatoși de majoritatea polipozelor și în mod particular de polipii juvenili. Boala se manifestă la copii, cu debut în jurul vârstei de 7-8 ani (54, 55). Polipii sunt numeroși, rareori solitari (Fig. 32).



Fig. 32. Polip hamartomatos în cadrul sdr. Peutz-Jeghers (44).

Polipoza Peutz-Jeghers se poate asocia cu tumori ale tiroidei, suprarenalei, sânului, etc. Este o boală transmisă prin mecanism autosomal dominant cu penetranță incompletă.

Gena sindromului este LKB_1 care cuprinde 19q13p cu evidențe sugestive pentru heterogenitatea locusului. Gena LKB_1 umană este omniprezentă la adult și are secvențe asemănătoare cu *Saccharomyces cerevisiae*. Produsul genei este localizat atât în nucleu cât și în citoplasmă, având acțiune catalitică in vitro.

Deși funcția LKB_1 rămâne să fie clarificată, se cunoaște că la animale în ontogeneză PR-4 este necesară pentru stabilirea polarității în timpul primului ciclu celular al embrionului. Prezența acestei gene este esențială pentru viabilitatea embrionului și a organizării intestinale întrucât trăsătura clinică principală a sindromului Peutz-Jeghers este prezența polipilor hamartomatoși intestinali. Este foarte probabil ca funcția genei LKB_1 să fi

fost conservată de-a lungul evoluției, exercitând un rol reglator chiar în timpul dezvoltării intestinale (50, 54, 45).

Simptomatologie

Sindromul se caracterizează prin apariția *durerilor* sub formă de colici abdominale, care apar de regulă post-prandial, *diaree* alternând cu constipație, *enteroragii*, rareori eliminări de fragmente tumorale. Poate să se instaleze tabloul clinic al ocluziei intestinale ca urmare a invaginației și care reprezintă uneori primul simptom al bolii.

Lentiginoza se caracterizează prin apariția unor pete brune-negricioase de melanină distribuite pe tegumentele din jurul orificiilor sau pe mucoasele orificiale. În 94% sunt situate peribucal, iar 33% anale, regiunea palmară sau plantară.

Tabloul clinic este variabil. Pe lângă formele asimptomatice, sunt cazuri dominate de invaginație care se poate localiza pe mai multe segmente – *invaginații sincrone* – ceea ce presupune sacrificii intestinale. Dezinvaginarea spontană este posibilă și urmată de eliminarea de polipi prin anus ca urmare a autoamputării prin fenomene ischemice. În sindromul Peutz-Jeghers 2-3% din pacienți au riscul de a dezvolta un carcinom intestinal.

Examen paraclinice

Examenul radiologic. Prin examene obișnuite evidențiază cu greu polipii și de regulă pe cei mai mari. Un tranzit baritat corect efectuat poate descoperi un număr de polipi cu imagini lacunare, bine delimitate (în polipii sesili) sau mobili în cei pediculați care frecvent întâlniți la nivelul intestinului subțire. Examenul radiologic trebuie repetat pentru a aprecia modificarea dimensiunilor. Examenul are valoare în ocluziile prin invaginație unde se remarcă modificări specifice accidentului.

Enterocлизisul este un mod de explorare necesar pentru studierea aspectului mucoasei și anatomia intestinului de sub unghiul duodenojejunal. Rezultatele sunt net superioare examenului radiologic clasic, deoarece sunt destinse toate segmentele intestinale și permite evaluarea pliurilor mucoase (56).

Endoscopia studiază în detaliu leziunile și permite biopsia. Se utilizează:

„*Push endoscopy*” folosind un endoscop lung sau colonoscop pediatric care permite examinarea în detaliu a mucoasei intestinale și efectuarea de biopsii din zonele suspecte (36).

„*Sonde endoscopy*” endoscopul este prea subțire pentru recoltarea de biopsii dar se poate examina în întregime intestinul subțire și vizualizează leziuni numeroase, polipoase ale mucoasei intestinale (36);

CT și enterocлизisul: metodă care apreciază cu exactitate forma, mărimea și întinderea polipozei hamartomatoase intestinale;

CT digitală – rezultatele sunt aproape identice cu cele ale IRM (57).

Diagnosticul poate fi stabilit pe baza:

- a) existenței lentiginozei muco-cutanate;
- b) a polipozei intestinale;
- c) caracterului ereditar al bolii.

Diagnosticul diferențial este dificil de făcut în lipsa unor informații despre caracterul polipozei intestinale. Diferențierea se face cu:

- polipoza familială a intestinului
- cu sindromul Gardner, Conckhite-Canada, etc.

Evoluție

Sindromul Peutz-Jeghers este o boală ce permite o viață aparent normală lungi perioade de timp dacă nu apar complicații. Cea mai frecventă este *ocluzia*, precum și instalarea unui *sindrom de malabsorbție* cu anemie ca urmare a întinderii polipozei.

Tratamentul este în general conservator, cu excepția complicațiilor. Polipii continuă să crească în timpul vieții așa că eradicarea lor este practic imposibilă. Aproape fiecare bolnav suportă una sau mai multe intervenții de-a lungul timpului.

Formele complicate cu fenomene de ocluzie produsă prin invaginație, hemoragiile importante, necrozele intestinale, vor fi operate de urgență. Se contraindică intervențiile preventive în scopul de a preveni malignizarea, care sunt practic inutile (41, 42, 45, 53).

În timpul intervenției chirurgicale, chirurgul va efectua o explorare amănunțită pentru a stabili cauza accidentului și de a depista polipii mari care vor fi extirpați prin *enterotomie*, uneori multiple, fără a sacrifica inutil intestinul. Când ansa este compromisă se va efectua *enterectomie segmentară*. Este posibil ca intervenția să se facă laparoscopic.

4.2.2. TUMORI BENIGNE STROMALE

4.2.2.1. *Leiomiomul*

Tumorile stromale gastrointestinale, așa cum în mod obișnuit sunt definite, reprezintă o largă categorie de neoplazii nonepiteliale importante ale intestinului. Ele provin din celulele mezenchimale situate în peretele organului și apar printr-o remarcabilă variabilitate ca urmare a diferențierii lor.

Pe baza studiilor imunohistochimice și ultrastructurale aceste tumori sunt reprezentate de: *leiomiome*, *leiomiosarcoame*, *schwanome*, etc.

Leiomiomul este cea mai frecventă tumoră benignă a intestinului subțire, aproximativ 20%, localizată atât pe jejun cât și pe ileon în proporții aproximativ egale, sau sub forma unor localizări multiple având aspect multicentric. Tumorile provin din proliferarea musculaturii netede a muscularei mucoasei sau a musculaturii externe a intestinului.

Kay Blanchard și col. adună 394 de leiomioame pe o perioadă de 15 ani (1980-1996) repartizate astfel: jejun – 287 (48,7%), ileon – 155 (31,8%), tumori localizate pe diverticul Meckel – 2 (0,4%). Aceiași autori precizează că localizarea pe diverticul Meckel a crescut până la 1 – 2%.

Tumora afectează ambele sexe a cărui raport este de 1,03/1,01 pentru leiomiom, raport care demonstrează interesarea aproape egală (70).

Vârsta cea mai tânără de apariție a unei tumori benigne a fost o fetiță în vârstă de 7 zile iar cel mai vârstnic pacient avea 90 de ani. Media este de 50-59 ani (70, 71). Dimensiunile tumorilor sunt în general modeste (2 cm) dar cu limite între 2-10-15 cm.

Macroscopic tumorile sunt de culoare roșie-brună, de consistență fermă, elastică, bine încapsulată, ceea ce permite enucleerea cu ușurință de țesuturile din jur (Fig. 33).

Histologic Structura leiomioamelor intestinale este similară cu a altor tumori localizate pe tubul digestiv. Au o celularitate variabilă compusă din fibre musculare netede care formează *vârtejuri* sau *palisade* situate într-un țesut conjunctiv.

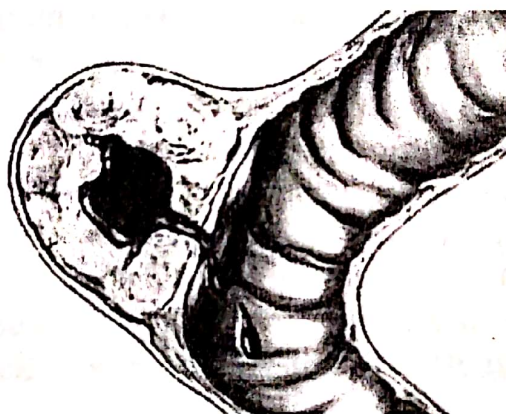


Fig. 33. Leiomiom (20).

Se dezvoltă de regulă submucos, dar poate să proemine în lumen sau subseros, formând tumori în formă de haltere (dumbbell-shaped) (27, 53, 28).

Semnele clinice.

Unele tumori pot fi asimptomatice lungi perioade de timp. De regulă, dezvoltarea tumorii determină o simptomatologie în raport cu caracterele sale anatomice și rapoartele pe care le are cu lumenul intestinal.

Durerea abdominală este semnul cel mai frecvent – 63% (3), apare sub formă de colici însoțită deseori de greață și vărsături.

Hemoragia acută gastrointestinală (29%) poate fi primul simptom și necesită laparotomia chiar înainte de a avea un diagnostic. În general hemoragia este ocultă și determină instalarea unei *anemii* a cărei diagnostic rămâne incert (3).

Semnele *subocluzive* apar în 30% din cazuri iar *ocluzia* prin invaginație în 15% (3, 53).

Slăbirea în greutate este rar întâlnită mai ales în tumorile localizate pe jejun (70, 72). În 11% din cazuri tumora devine palpabilă și reprezintă un semn clinic valoros.

Diagnosticul

Diagnosticul preoperator a tumorilor musculare este dificil din cauza rarității bolii ca și lipsa unor semne clinice caracteristice. Durerea și melenă sunt cele mai comune simptome atât a tumorilor benigne cât și maligne, dar nu se produc la toți pacienții. Mai mult, durerea poate apare în ulcere gastro-duodenale, în alte tumori maligne, volvulus, boli ce vor fi incluse în diagnosticul diferențial. Pentru precizarea localizării tumorii se va utiliza:

Endoscopia aduce rezultate incomplete, dar poate preciza diagnosticul în 13-33% din cazuri. Rezultate foarte bune se obțin prin: „*push endoscopy*” care permite explorarea jejunului și preciza forma, mărimea și relația tumorii cu intestinul. Dificultatea constă că prin această metodă nu se vizualizează decât jejunul. Se pot recolta biopsii.

Sonda endoscopică poate vizualiza întreg intestinul până la valvulă cu evidențierea tumorilor a căror dimensiuni este de peste 2 cm. Pentru cele mici, intramurale, examenul poate fi negativ.

Examenul baritat Prin examen baritat sau enterocлизis sunt vizualizate tumori intestinale cu caracter benign de până la 70% (70, 71, 74).

CT simplă sau asociată cu enterocлизis poate preciza diagnosticul până la 89,5% pentru leiomiome. Se poate identifica necroza și/sau ulcerarea tumorii dar nu poate diferenția pe cele benigne de procesele maligne. Poate măsura cu acuratețe dimensiunile tumorii. Stabilește stadiul de evoluție a acesteia.

Angiografia selectivă utilizată pentru diagnosticul tumorilor subseroase și a celor care sângerează activ. Această metodă detectează tumorile în 85% (74, 75).

Tratamentul este numai chirurgical și constă în *enterectomie largă*. Această intervenție este dictată de imposibilitatea stabilirii intraoperator dacă tumora este benignă sau malignă și ca urmare se va efectua o rezecție oncologică ce cuprinde 10 cm proximal și distal din intestin împreună cu mezenterul aferent. Rezultatele pentru leiomiom sunt în general bune.

4.2.2.2. Fibromul

Fibroamele în forma lor pură se întâlnesc destul de rar și provin din muscularis mucosae și reprezintă aproximativ 4-8% din tumorile benigne ale intestinului subțire (Wood citat de 53). Sunt tumori sesile sau pediculate situate submucos de dimensiuni sub 2 cm, dar pot deveni foarte mari când sunt formate din țesuturi mixte - *fibromixom*.

Microscopic sunt constituite din fibre colagene și din fibrocite. În raport cu lumenul intestinal au aceeași evoluție ca și leiomiomele. Datorită dimensiunilor mari pot apărea fenomene de ischemie care poate determina necroză și fistulizare cu formarea fibroamelor diverticulare. Degenerarea este cunoscută dar rară.

Semnele clinice sunt dominate de durere care apare sub formă de colici abdominale, *hemoragie* și *fenomene obstructive* produse prin invaginație. Diagnosticul clinic și paraclinic este identic cu al leiomiomului.

Tratamentul este chirurgical și constă în *rezecție intestinală segmentară*.

4.2.2.3. Neurinoamele intestinale

Sunt formațiuni ce provin din proliferarea elementelor neurale ale peretelui intestinal:

- Schwanoame (neurilenoamele) sunt determinate de proliferarea celulelor tecii lui Schwan a fibrelor nervoase intestinale;
- ganglioneurinoamele care provin din ganglionii simpatici intestinali;
- neurofibroame ce se dezvoltă din fibrele nervoase.

Frecvența tumorilor benigne este în general de 1% în raport cu totalitatea tumorilor benigne intestinale. Sunt tumori variabile ca dimensiuni în raport cu dezvoltarea lor pe intestin: cele *endoluminale* au dimensiuni reduse 1-2 cm iar cele *exoluminale* ating dimensiuni mari de câțiva cm și devin manifeste clinic.

Macroscopic

Neurofibroamele sunt tumori solide, neîncapsulate, de consistență fermă, de culoare alb-gălbuie, sclipitoare, adesea cu suprafața trabeculară. Evolutiv pot degenera chistic ca urmare a unor procese de necroză centrală a tumorii (59).

Histologic formele descrise pot avea structuri asemănătoare anatomic ceea ce face dificilă diferențierea lor. Se remarcă proliferarea elementelor neurale cât și a celor de înveliș.

Schwanoamele au o celularitate moderată cu polimorfism nuclear focal și rare aspecte mitotice. Tumorile sunt formate din celule fuziforme cu nuclei alungiți determinând imagini palisadice caracteristice (76, 77).

Imunohistochimic, analiza proteinei Ki67 și p53 este cea mai bună metodă de prognostic. În funcție de pozitivitatea sau negativitatea acestor markeri, evoluția tumorilor *neurogene* poate fi favorabilă sau nu (81, 82).

Tumorile sunt localizate pe toate segmentele intestinului având uneori caracter multicentric. În acest caz, se ridică problema *neurofibromatozei generalizate de tip Recklinghausen* (59, 81). Neurofibromatoza este o boală congenitală clasificată în 2 tipuri. În *neurofibromatoza de tip I* sau *boala Recklinghausen* pacientul are manifestări clasice (pigmentație în cafea cu lapte, modificări osoase și neurofibroame centrale și periferice). În 25% dintre pacienții cu neurofibromatoză este interesat și tractul intestinal, în special *stomacul* și *jejunul*. Acești bolnavi pot prezenta sângerări sau obstrucții care necesită tratament (86).

Tabloul clinic

Tumorile pot evolua lungi perioade de timp asimptomatic. Pe măsură ce ele se dezvoltă determină apariția de simptome: *durerea abdominală* care are aspect de colică. În 40% datorită invaginației de instalează tabloul unei ocluzii intestinale (76, 81).

Hemoragia digestivă 35% se datorește ulcerăției mucoasei produsă de tumoră. Hemoragia poate fi ocultă determinând o stare de *anemie* sau îmbracă aspectul unei hemoragii digestive importante care necesită intervenția chirurgicală (78, 84).

Dezvoltarea extrinsecă poate atinge dimensiuni mari care determină compresii pe organele vecine, fără a modifica mucoasa, tumora devenind palpabilă (59).

Diagnosticul clinic este rareori posibil din cauza lipsei unui tablou caracteristic și a asemănării cu alte tumori benigne intestinale (leiomiom). Explorările paraclinice identifică tumora fără a preciza caracterul.

Examenul radiologic cu substanță baritată poate arăta o imagine lacunară, bine delimitată cu aspect benign. Este necesară urmărirea în timp a prânzului baritat de către radiolog antrenat în examinarea intestinului.

Enterocлизisul examinează intestinul și furnizează detalii asupra formei, localizării tumorii față de unghiul lui Treitz precum și mobilitatea acesteia.

CT asociată sau nu cu enterocлизis stabilește prezența tumorii, mărimea (depistează formațiuni intramurale de 2 cm) și relația neurinoamelor cu organele vecine.

Ultrasonografia poate depista o formațiune cu ecogenitate modificată, care prezintă o „*imagine în cocardă*”, pune în evidență necroza tumorală precum și existența transformării chistice mai ales a schwanoamelor diferențiind-o de pseudochistul de pancreas. Ultrasonografia dă rezultate pozitive în 81,8% din cazuri (70, 71).

Arteriografia selectivă este utilă pentru diagnostic și pune în evidență o zonă de hipervascularizație la nivelul tumorii.

Moreny și col. analizează problema diagnosticului în caz de tumori neurogene subliniind dificultatea precizării lui. Datorită lipsei unei simptomatologii, prezentarea bolnavului este tardivă și aceștia sunt în

general oameni în vârstă de peste 60 de ani. Adeseori pacienții au în antecedente numeroase internări iar precizarea prin metode invazive este dificilă din cauza stării generale a pacienților (ateroscleroză, insuficiență circulatorie sau respiratorie). Ei ajung astfel la operație ca urmare a unor sângerări importante (85).

Tratamentul tumorilor neurogene este numai chirurgical. Întrucât diferențierea între tumorile maligne și cele benigne este în aceste cazuri dificilă mai ales intraoperator, se va practica *enterectomia segmentară* ridicându-se și mezenterul aferent, operație cu scop oncologic. Tumorile descoperite întâmplător vor fi rezecate din cauza potențialului lor de transformare malignă.

Neurofibromatoza tip boala Recklinghausen sunt dificil de tratat datorită multitudinii de tumori intestinale. În caz de hemoragie sau obstrucție, laparotomia se impune.

4.2.2.4. *Lipomul*

Este o tumoră rară, dar a treia ca frecvență 8-20% din tumorile benigne ale intestinului subțire. Se localizează de predilecție pe ileonul terminal sau pe primele anse jejunale. Obişnuit se prezintă sub aspectul unor formațiuni rotunde sau ovalare de culoare gălbuie și consistență moale, încapsulate și acoperite de mucoasă normală. Sunt de dimensiuni reduse, situate submucos și nu depășesc 2-4cm (88). Pot fi sesile sau pediculate. Obişnuit se prezintă ca o tumoră unică dar în 10-15% din cazuri pot fi multiple. Se poate asocia cu numeroase lipoame mezenterice și epiploice constituind *lipomatoza Odelberg* (59).

Lipoamele se dezvoltă din țesutul adipos submucos sau din grosimea seroasei, când formațiunea crește în dimensiuni și poate uneori deveni accesibilă examenului clinic.

Simptomatologia clinică

Majoritatea lipoamelor mai ale cele submucoase sunt multă vreme asimptomatice. Uneori bolnavii se plâng de vagi dureri abdominale care au caracter de colici, însoțite de grețuri și vărsături. Semnele clinice devin mult mai evidente în caz de complicații. Pantakar și col. (94) arată că 5-15% din lipoamele cu localizare ileală determină fenomene ocluzive prin *invaginație* de obcei ileo-ileo-colică. În aceste cazuri *durerea* devine intensă, apar *grețurile, vărsăturile, diareea și slăbirea în greutate*. La examenul fizic al flancului drept se remarcă prezența unei formațiuni dureroase în care explorarea paraclinică stabilește diagnosticul. În aceste cazuri CT joacă un rol important în stabilirea invaginației dar nu poate demonstra cauza acesteia. Deasemeni examenul *radiologic* și *ultrasonografia* au același rezultat. *Colonoscopia* în caz de invaginație relevă o tumoră submucoasă care are un cap și o porțiune de intestin care coafează colonul ascendent.

Ultrasonografia endoscopică relevă o leziune submucoasă cu caractere compatibile cu lipomul (92).

Este posibil ca folosind toate mijloacele de explorare diagnosticul preoperator să nu poată fi precizat și atunci suspiciunea de malignitate există. Geier (93) publică cazul unei femei cu un lipom descoperit în timpul unei intervenții situat pe valva ileocecală în care numai examenul histologic a precizat prezența acestuia (92).

Blackborough și col. publică 3 cazuri de lipom intestinal dezvoltat pe diverticul Meckel. Diagnosticul preoperator a fost precizat clinic, CT și US care au evidențiat o masă polipoidă intraluminală și s-au dovedit a fi lipoame (89).

Hemoragia digestivă este posibilă dar mult mai rară decât în cazul altei formațiuni intestinale.

O formă particulară o reprezintă așa numitul *sindrom Bauhin*. Acesta se datorește unei hipertrofii a sfincterului ileo-cecal care este cauza obișnuită și care este tratat prin hemicolecomie (90).

Di Rienzo și col. publică un caz cu sindrom de valvă Bauhin cu hipertrofie și existența unui lipom circular situat pe ea. Autorul a efectuat o cecostomie cu disecția parțială a sfincterului și extirparea lipomului urmată de sutura mucoasei. Ileonul este fixat la cec, cecorafie și apendicectomie. Evoluția a fost favorabilă. Nesiguranța pe care o crează existența acestei tumori obligă chirurgul de a efectua operații radicale, ceea ce din punct de vedere medical este prea mult.

Tratamentul lipoamelor

Este de regulă chirurgical și constă în *enterectomie segmentară* când tumora este unică și de o anumită dimensiune. Lipoamele sunt mici și cele asimptomatice, vor fi neglijate.

Când tumorile sunt multiple și de dimensiuni mari, cu caracter de lipomatoză, tratamentul devine delicat. Se vor evita enterectomiile întinse și se vor trata numai leziunile complicate.

Tratamentul laparoscopic este din ce în ce mai frecvent utilizat. De regulă se utilizează pentru rezecția asistată a lipoamelor intestinale sau rezecție în caz de tumori pediculate. Park și col. publică un caz de invaginație ileo-ileo-colică cauzată de un lipom ileal rezolvat prin laparoscopie asistată. Deși laparoscopia este o alternativă, cazurile vor fi judicios selectate.

4.2.3. TUMORI VASCULARE BENIGNE

Tumorile vasculare gastro-intestinale sunt rar întâlnite în patologie, dar a căror existență nu trebuie omisă deoarece se pot complica cu hemoragii digestive, uneori severe. Sunt în general afecțiuni congenitale, a căror clasificare este dificilă din cauza rarității lor cât și imposibilității de a diferenția o malformație de o neoplasmă (42).

Clasificarea malformațiilor vasculare se bazează pe conținutul histologic. După Genti acestea pot fi (59):

Telangiectaziile sunt reprezentate de dilatații anormale ale vaselor de calibru mic cu localizare pe mucoasa digestivă și tegumente. Această leziune se însoțește de hemoragii diverse (nazale, bucale, digestive, etc.) și care devine evidentă la adult. Anatomic se produc telangiectazii nodulare ale mucoasei digestive și care explică hemoragia. În literatură se descrie sindromul *Rendu-Weber-Osler*, așa numita angiomatoză hemoragică familială, afecțiune genetică cu transmitere dominantă. *Clinic* boala se poate manifesta fie prin hemoragii sau telangiectazii hemoragice. Angioamele apar în pusee succesive la nivelul feței, toracelui sau intestinului. Acestea sunt mici, solitare sau multiple localizate pe mucoase. *Evolutiv*, numărul de telangiectazii crește ceea ce duce la repetarea hemoragiilor care agravează starea generală a bolnavului. *Tratamentul* este în general simptomatic și substitutiv. Tratamentul chirurgical nu poate rezolva boala datorită întinderii mari a leziunilor deși în literatură sunt publicate rezecții.

Hemangiomul

Este cea mai frecventă formă de tumoră vasculară (7%) care se întâlnește de regulă la copil și adolescent. Formațiunea este determinată de proliferarea vaselor sanghine. Deși sunt numite convențional tumori nu se cunoaște când astfel de mase vasculare sunt adevărate neoplazii sau este vorba de o dezvoltare anormală, o malformație.

Hemangioamele pot fi:

-*Hemangioame capilare* sunt formațiuni determinate de aglomerări vasculare circumscrise situate submucos și uneori subseros, dar și pe ficat, splină, piele, mucoase.

-*Hemangiomul cavernos* se caracterizează prin proliferarea celulară endotelială dispusă în straturi unice sau multiple, care circumscriu un spațiu sanghin. Au forma unor canale vasculare largi cu aspect cavernos și care afectează mai frecvent colonul. În general hemangioamele își au originea în plexul vascular submucos și prin proliferare angioplastică și dilatare capilară se măresc progresiv.

În general hemangioamele se dezvoltă intraluminal și au aspect polipoid. Pot fi pediculate sau sesile, rareori circulare (Fig. 34).

Tumorile au mărimi variabile, nu depășesc 3 cm în diametru și sunt în general multicentrice (aprox. 60%) mai rar solitare. Caracterul multicentric are marele inconvenient că nu pot fi tratate chirurgical. Localizarea cea mai frecventă a hemangioamelor este jejunul.

Clinic simptomul obișnuit este *sângerarea digestivă*, obișnuit de mică intensitate dar capabilă să instaleze o anemie, a cărei cauză este dificil de precizat. Debutul este în copilărie, de unde și caracterul cronic al hemoragiei, dar cu episoade intermitente de pierderi mari care impun tratamentul medico-chirurgical. Alte semne: ocluzia prin invaginație sau obstrucție.



Fig. 34. Hemangiom intestin subțire (33).

Diagnosticul este dificil dar poate fi bănuț pe existența hemangioamelor superficiale sau digestive accesibile examenului prin unele metode de explorare (endoscopie intestinală „*push endoscopy*”). *Examenul radiologic* este negativ în hemangioamele mici, dar sunt vizibile cele mari. Pentru hemangioamele care sângerează, explorarea scintigrafică cu tc99-HSAD pare să fie cea mai fidelă.

Asayo și col. arată ca scintigrama este cea mai bună explorare care stabilește diagnosticul de sângerare arterială și venoasă (98). Prin acest procedeu au putut stabili locul extravazării sanghine ceea ce arteriografia selectivă efectuată imediat după scintigrafie nu a reușit. Sângerarea a fost venoasă din hemangiom capilar situat pe ileon.

Deasemeni Iwata și col. utilizează aceeași metodă dar cu hematii marcate cu Tc99 la un pacient de 25 de ani cu anemie feriprivă inexplicabilă. Scintigrama a stabilit existența unui hemangiom cavernos intestinal (97). Rezultă că în asemenea cazuri scintigrafia reprezintă cea mai bună metodă de precizare a leziunii.

Tratamentul hemangioamelor este medico-chirurgical. *Medical* se va efectua reechilibrarea hidro-electrolitică, se va corecta anemia cu sânge și

substituenți. *Chirurgical* se va practica *enterectomia segmentară* care asigură extirparea completă a tumorii și vaselor din care provine.

Când identificarea nu a fost făcută preoperator, mai ales în urgență, este greu de precizat locul, dar angorjarea vaselor din mezou este un semn util. Uneori când leziunile sunt întinse și sângerarea nu poate fi depistată *enterotomiile* multiple reprezintă ultima soluție.

4.2.3. LIMFANGIOMUL

Este o tumoră care reprezintă mai puțin de 2% din totalitatea tumorilor benigne ale intestinului subțire. Acesta reprezintă pentru limfatice ceea ce constituie hemangiomul pentru vasele de sânge.

Anatomic s-au descris:

-*limfangiomul simplu* (capilar) format din mici canale limfatice dilatate localizate pe gât, axilă și rareori pe intestin.

-*limfangiomul cavernos* format din spații limfatice largi, cu aspect cavernos asemănător hemangiomului.

Limfangioamele intestinale sunt formațiuni mici care nu depășesc 1-2 cm, apar de obicei solitare și se localizează uniform pe toate segmentele intestinului subțire. *Clinic* sunt asimptomatice, fiind descoperite întâmplător. Când ating dimensiuni mari pot provoca ocluzie prin invaginație sau volvulus, în acest caz singurul tratament este *enterectomia segmentară* (95, 96).

4.2.4. TUMORILE CHISTICE ALE INTESTINULUI SUBȚIRE

4.2.4.1. Enterochistoamele sunt formațiuni congenitale datorate duplicității intestinale și rezorbției incomplete a dopului epitelial embrionar (53, 104). Există și ipoteza că enterochistoamele s-ar datora evoluției anormale a unor diverticuli intestinali existenți la embrion.

Chisturile sunt localizate pe ileon și la implantarea diverticulului Meckel. Se prezintă ca o pungă de dimensiuni variabile acoperită de o mucoasă de tip intestinal în cele ileale și de tip gastric în cele Meckeliene. Conțin un lichid vâscos, lăptos, bogat în săruri și proteine. În raport cu peretele intestinal, chisturile sunt dezvoltate extraparietal sau în peretele acestuia.

Clinic unele chisturi sunt asimptomatice, mai ales cele extraintestinale sau se pot complica cu hemoragii și ocluzii intestinale. Evolutiv se pot

infecța sau maligniză. *Tratamentul* este chirurgical și constă în rezecția formațiunilor.

4.2.4.2. Pneumatoza chistică a intestinului subțire

Pneumatoza chistică intestinală se caracterizează prin prezența a numeroase formațiuni pline cu gaz situate în peretele intestinal, colon sau ambele. Prima descriere a acestei boli aparține lui Devernay în 1730 cu ocazia unei necropsii (100).

Boala se observă la toate vârstele, fiind mai frecventă la adult. Este asociată uneori cu ulcer gastric sau duodenal, cancer gastric, tuberculoza gastrică sau peritoneală, procese inflamatorii ale intestinului subțire, colonului sau apendicelui.

Etiopatogenie

Majoritatea pacienților cu pneumatoză chistică intestinală au avut în antecedente afecțiuni pulmonare cronice (astm, fibroză pulmonară, bronșite cronice) sau boli obstructive piloro-duodenale, intervenții pe intestin (bypass jejuno-ileal) (42, 100). Gilard (cit. de 100) distinge *forme primitive* cu localizare colonică și *forme secundare* (85%) cu localizare intestinală.

Pneumatoza chistică poate apărea după unele traumatisme endoscopice (biopsie, polipectomie, etc.). Se consideră că boala poate fi o complicație a transplantului de ficat, rinichi, anestezie cu protoxid de azot, chimioterapie sau doze mari de corticoidi (42, 101). Cu toate acestea cauza determinată nu este cunoscută. Sunt acceptate 3 mecanisme:

-*teoria mecanică* cea mai acceptată în prezent, conform căreia gazul are proveniență pulmonară, ce determină un emfizem mediastinal ce trece apoi la seroasa peritoneală unde prin reacția tisulară formează chiști gazoși. Se presupune că chiștii apar în urma bolilor obstructive, a biopsiilor sau leziunilor mucoasei intestinale în care gazul sub presiune disecă peretele intestinal cu formarea chiștilor gazoși (42, 100, 101).

-*teoria inflamatorie* Orlandi conform căreia țesuturile ar fi invadate de bacterii care produc gaz, cu formare de chiști gazoși în peretele intestinal;

-*teoria metabolică* consideră că acumularea de gaz în lumenul intestinal produs prin fermentație este absorbit sau difuzat în peretele jejun-ileonului prin fisuri ale mucoasei. Esențial, indiferent de teorie, este prezența gazului în cavitățile chistice a cărui compoziție este azot 89,96%, gaz carbonic 7,62% și oxigen 2,42%, compoziție care este schimbătoare (42, 100).

Anatomie patologică.

Intestinul subțire conține bule de gaz care pot fi accolante sau distincte, a căror volum variază de la câțiva mm la 5-6 cm. Sediul acestor formațiuni chistice este ileonul terminal, chiștii se localizează submucos, intraparietal sau subseros.

Macroscopic chiștii apar ca niște balonașe sub seroasa intestinală iar peretele ia aspect de burete. În câteva cazuri, chiștii situați sub mucoasă dacă sunt secționați, suprafața peretelui are aspect de fagure.

Histologic. Examinarea microscopică, dezvăluie existența de spații în submucoasă sau subseros, care sunt goale, înconjurată de un perete de țesut conjunctiv ce conțin mari macrofage și celule gigante multinucleate specifice unui proces inflamator cronic. Prezența chiștilor sub seroasa intestinală dă un aspect de emfizem subperitoneal. Mucoasa care acoperă chisturile submucoase este atrofică și prezintă mici hemoragii (42, 100, 104).

Tabloul clinic

Boala nu are o simptomatologie specifică, amintind diferite tipuri de suferință gastrică, intestinală. Unii pacienți prezintă diaree. Constipația și diminuarea calibrului scaunului este considerată a fi în relație directă cu nivelul obstrucției determinată de chiști. Este cunoscută asocierea *stenoză pilorică-pneumatoză chistică*. Uneori datorită fenomenelor de compresiune determinate de chiști pot apare fenomene subocluzive sau ocluzive.

Din punct de vedere clinic, pneumatoza poate avea 3 aspecte: *forma comună, forma apendiculară și forma ocluzivă* (100). Uneori se instalează un sindrom de malabsorbție, a cărui mecanism de producere nu este cunoscut (42, 104).

Examine paraclinice

Examenul radiologic pe gol constată prezența pneumoperitoneului cu caracter permanent, prezența chisturilor gazoase dispuse linear sau limitat la un anumit segment de intestin, transparență crescută între cupola diafragmatică și ficat.

Examenul baritat evidențiază semne de stenoză pilorică, un colon dilatat și imagini lacunare (99, 100).

Endoscopia vizualizează „*buchete chistice*” de culoare albăstruie.

CT și US constată imagini chistice dispersate pe toată lungimea intestinului, precum și prezența pneumoperitoneului permanent sau recurent. Prezența gazului la nivelul venei porte presupune necroza și infecția intestinală.

Diagnosticul

În general examenul obiectiv este negativ. Percuția abdominală poate depista uneori un *timpanism* datorită aerului liber din peritoneu. Dispariția matității hepatice este un semn obișnuit și se datorește interpoziției colonului între diafragm și ficat. Diagnosticul se stabilește de obicei ca urmare a unei complicații: pneumoperitoneu, infecția chisturilor, fenomene ocluzive, prezența de tumori.

Diagnosticul diferențial se poate face cu polipoza intestinală, chistul enterogen, limfosarcomul intestinal, colita Crohn, ca și cu alte cauze care

produc modificări de aspect polipoid ale mucoasei ce sunt depistate radiologic.

Tratamentul

Majoritatea pacienților cu pneumatoză chistică nu au un tratament specific exceptând pe cei cu pneumatoză primară.

În general, pneumatoza se rezolvă spontan. Localizarea colonică a pneumatozei poate determina: tenesme, sângerări, dureri, etc.

Tratamentul *medical* se referă la:

- reducerea azotului în aerul inspirat;
- reducerea consumului de carbohidrați pentru a diminua reducerea de H_2 ;
- tratament cu O_2 ; inhalarea prelungită de oxigen în concentrație mare care reduce presiunea parțială a altor gaze în sânge.

Administrarea de O_2 hiperbaric 2 ½ atm. pentru 2,5 ore, 2 sau 3 zile succesiv are rezultat benefic. Acest tratament trebuie monitorizat pentru a nu determina fenomene toxice produse de oxigen. Se obține astfel dispariția chiștilor (42).

Tratamentul chirurgical constă în *resecție intestinală* pentru formele limitate sau de necesitate în caz de ocluzie. Resecția nu trebuie efectuată în pneumatoza descoperită întâmplător, dat fiind posibilitatea vindecării spontane.

4.2.5. PSEUDOTUMORI

Pseudotumorile sunt procese patologice care simulează tumori benigne sau maligne ce sunt descoperite întâmplător cu coazia unor intervenții pentru o complicație: *ocluzie sau hemoragie*.

4.2.5.1. Endometrioza reprezintă o heterotopie endometrială cu localizare pe peretele intestinal, sigmoid și rect. Este o afecțiune întâlnită la femeile în activitate genitală. Incidența endometriozei este de 4-18% la femeile menstruate, rar la femeile sub tratament estrogenic și apare mai rar după menopauză iar implicarea intestinului este între 3-4% (105, 106).

Patogenic se consideră că în timpul *menstruației* se desprind fragmente mici din endometru vehiculate retrograd odată cu sângele menstrual prin trompe, ajung în cavitatea peritoneală unde se fixează pe ovar, peritoneul pelvin, sigmoid, rect și intestinul subțire (este afectat ileonul). Fragmentele de mucoasă uterină odată implantate rămân sub influențe hormonale, urmează proliferarea și formarea unor mici tumori prin exces de estrogeni. Fixarea acestor insule are loc pe seroasa intestinală, de obicei pe ileon, invadând peretele în profunzime fără a interesa mucoasa. Particule de endometru pot fi vehiculate și pe cale hematogenă, ceea ce explică apariția endometriozei pulmonare, vertebrale, limfatice.

Fragmentele endometriale fixate pe peretele intestinal produc aderențe la organele vecine, determinând hiperplazie musculară importantă și fibroză cu apariția unor formațiuni - *Endometriomul* (42, 105, 106).

Tabloul clinic

Endometrioza rămâne mult timp asimptomatică fiind descoperită întâmplător. Mucoasa endometrială rămâne sub aceleași influențe hormonale iar simptomele intestinale sunt dependente de acest ciclu. Ca urmare se produc: *dureri abdominale, dureri la defecație, uneori sângerări* în timpul ciclului menstrual, *constipație, ileus*, consecutiv fenomenelor de stenoză. Tumorile cresc în volum prin congestie (dispareunie) iar la controlul vaginal combinat se poate percepe prezența unor noduli pelvini pe fețele externe ale uterului de formă sferică, regulate, de mărimi variabile, sesile, de consistență moale.

Examenul radiologic este utilizat frecvent în timpul menstrelor când tumorile cresc în dimensiuni și devin mai evidente, determinând uneori fenomene de stenoză, alteori semnele radiologice sunt discrete și nu permit concluzii diagnostice (106).

De regulă, diagnosticul este sugerat de corelarea semnelor clinice cu ciclul menstrual. *Endoscopia* poate arăta o formațiune parietală cu mucoasă intactă de culoare albăstruie. Malignizarea endometriomului este rară.

Molberg și col. publică un caz de carcinom endometrioid ce mima o maladie Crohn care evolutiv a dezvoltat numeroase complicații. S-a instituit un tratament cu steroizi rămas fără rezultat. Pacienta dezvoltă o obstrucție intestinală căreia i se practică o hemicolectomie pentru o tumoră ileo-cecală. Examenul anatomo-patologic stabilește diagnosticul de *endometrioză și carcinom endometrioid*. Evoluție simplă și liberă de tumoră timp de 36 de luni (126).

Pseudotumori inflamatorii (Polip fibroid)

Aproximativ 2/3 din pacienții cu tumori inflamatorii nu sunt simptomatici. Aceste leziuni sunt formate din multiple tipuri de celule care includ: fibroblaști, elemente vasculare și variate leucocite. Fibroblastul domină.

Pseudopolipul ileal la pacienții cu boală Crohn determină hemoragii oculte și anemie. *Tratamentul* este chirurgical (251).

4.2.5.2. Pseudotumori helmintice

Invazia peretelui intestinal cu nematode din grupul Strongiloideea rezultă formarea unei mase lezionale care se confundă cu tumorile primitive ale intestinului subțire. Boala se întâlnește în special la africani. Este afectată în special regiunea ileocecală și seamănă cu carcinomul, limfomul sau boala Crohn. Deși tratamentul teoretic este cu droguri antihelmintice, leziunile nu sunt identificate decât după rezecția chirurgicală.

4.3. TUMORILE MALIGNE JEJUNO-ILEALE

Deși relativ rare, tumorile maligne ale intestinului subțire reprezintă cea mai importantă problemă de patologie digestivă atât prin dificultatea de diagnostic cât și prin complicațiile ce le determină. Acestea pot fi: *primitive* sau *secundare* iar după țesutul din care provin sunt: tumori *epiteliale* și *conjunctive*.

4.3.1. TUMORILE EPITELIALE

4.3.1.1. Adenocarcinomul intestinal

Cu toate că intestinul subțire conține 90% din mucoasa tractului digestiv și este situat între stomac și colon, organe cu o înaltă incidență a cancerului, acesta are o frecvență de numai 1-2% dar constituie 50% din totalitatea tumorilor maligne intestinale (121, 128, 142).

Majoritatea adenocarcinoamelor intestinale sunt localizate pe duoden și jejun. Afectează ambele sexe în proporție aproape egală cu o ușoară preponderență a sexului masculin. Primul adenocarcinom jejunal a fost descris de Sarhin în 1821.

Tumora se localizează cu predilecție pe jejunul proximal 30-31% iar pe ileon 22% (53, 128). Localizarea frecventă pe jejun ar fi explicată prin slaba rezistență a mucoasei la acțiunea substanțelor cancerigene a căror concentrație este ridicată și lipsa unui sistem limfatic bine dezvoltat.

Anatomo-patologie

Adenocarcinoamele intestinale pot fi: *polipoide*, *ulcerative* sau *inelare* și *stenozante*. Formele polipoide determină deseori *invaginația* iar cele stenozante *ocluzia* directă. În mod obișnuit, stenoza lumenului este strânsă fiind determinată de retracția schiroasă conjunctivă care însoțește tumora. Seroasa intestinală prin oricare tip de proces tumoral determină dilatarea ansei suprajacente cu îngroșarea peretelui și stază (Fig. 35).

Adenocarcinomul ileal poate mima clinic, radiologic, endoscopic și macroscopic o boală Crohn (123, 128, 144).

Microscopic

Cancerul intestinului are o structură asemănătoare cu a colonului și prezintă grade diferite de diferențiere dar dominate de formele slab diferențiate.

Ele pot fi: *bine*, *moderat* și *slab diferențiate*. În tumorile foarte bine diferențiate celulele sunt grupate în acini glandulari simulând aspectul unor glande adevărate. În formele slab diferențiate sau *anaplazice* seamănă puțin

sau deloc cu celulele mucoasei intestinale, sunt dispuse în cordoane sau placarde neregulate (128). Celulele tumorale se caracterizează prin pleiomorfism, hiper cromatofilie, nucleei veziculați variabili ca dimensiuni cu mitoze și configurații bizare. Uneori datorită secreției de mucină în interiorul celulelor determină aspectul de *celulă în „inel cu pecete”* (53, 145). Adenocarcinomul intestinal este dependent de glandele Lieberkühn, iar elementele carcinomatoase invadează tot peretele intestinal (59).

Extinderea și stadializarea tumorii

Extinderea directă poate determina aderențe structurale adiacente cavității peritoneale cu ansele intestinale sau invazia colonului și stomacului.

Extinderea se face pe *cale limfatică* la ganglionii regionali dar și pe *cale hematogenă* sau transcelomică în ficat, pulmon, peritoneu. Poate fi afectat ovarul, determinând apariția tumorii Krukenberg (128).

Stadializarea adenocarcinoamelor intestinului subțire se face utilizând clasificare TNM.

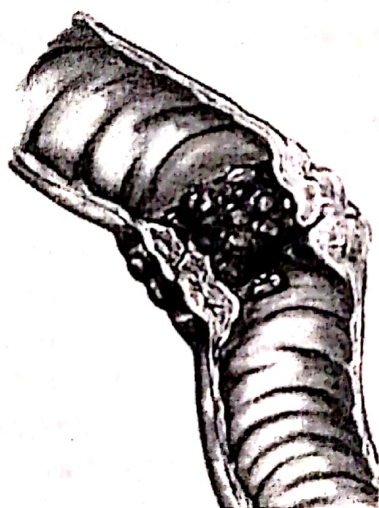


Fig. 35. Adenocarcinom intestinal (20).

Tabloul clinic

Simptomele adenocarcinomului intestinal sunt în funcție de mărimea, vechimea și localizarea tumorii. Aceasta este o tumoră rară ce se caracterizează prin lipsa unor manifestări clinice specifice și inacesibile endoscopiei convenționale așa că diagnosticul este mult întârziat (122, 144).

În localizarea jejunală și ileală a adenocarcinomului, simptomatologia timpurie este nespecifică cu *vagi dureri abdominale* periombilicale, *zgomote hidroaerice*. Evolutiv durerea devine intensă, are caracter colicativ prezentă în 80% din cazuri (128) și poate fi acompaniată de greață, vărsături, astenie, diaree, pierderi în greutate și episoade intermitente de obstrucție intestinală.

Hemoragia importantă este rară (8%), în schimb sângerarea cronică este persistentă și este urmată de instalarea unei anemii cu o deficiență de Fe importantă (128, 129, 131). *Perforația* este posibilă și urmată de instalarea semnelor de peritonită.

Yang și col. pe un studiu efectuat asupra a 60 de cazuri cu adenocarcinom confirmă sărăcia tabloului clinic inițial, la 67% din pacienți tumora a fost localizată pe jejun din care 68% au fost adenocarcinoame.

Diagnosticul preoperator a fost precizat în 40% prin examen clinic iar în 34% utilizând enteroclizisul, CT, US. Durata simptomelor înainte de diagnostic a fost de 12 luni în 21 de cazuri iar prezența metastazelor la distanță și în ganglionii regionali de 63% stabilită intraoperator (128, 133, 144).

Explorarea paraclinică

Metoda radiologică care are o înaltă acuratețe de diagnostic o reprezintă *enteroclizisul* și CT, metode care pot fi complementare.

Enteroclizisul constată imagini lacunare (vezi cap. II), neregulate, circumscriind pliuri mucoase groase cu perete rigid, cu motilitate diminuată, cu pasaj excentric a substanței de contrast sau prezența unei stenoze.

CT arată o leziune inelară, o masă nodulară sau o leziune ulcerată. În principiu CT contribuie la stadializarea tumorii a cărei acuratețe globală este de 47% (135).

Push endoscopia este capabilă să vizualizeze întregul jejun cu mucoasă, identificând leziuni de dimensiuni mici. Permite biopsia. Această metodă de explorare are valoare în diagnosticul tumorilor sângărânde.

Diagnosticul. Adenocarcinomul intestinal ridică aceleași probleme ca și pentru alte tumori digestive. Între debutul inițial al bolii și precizarea diagnosticului se înregistrează o perioadă de timp variabilă după autori, între 1 și 2 ani, în medie 12 luni (133, 135, 140). Această întârziere chiar și la tumorile simptomatice explică de ce în momentul precizării diagnosticului leziunea este inoperabilă și cu metastaze la distanță astfel că tratamentul este paliativ. Veyrieres din 100 de cazuri cu neoplasme jejunale 35% erau inoperabile (140).

Tratamentul este medico-chirurgical.

Tratamentul medical urmărește combaterea deficiențelor produse de diaree, anemie, vărsături, printr-o reechilibrare hidroelectrolitică corectă. Pregătirea preoperatorie nu trebuie să dureze mult, intervenția chirurgicală se va efectua cât mai repede.

Tratamentul chirurgical urmărește extirparea tumorii prin exereză chirurgicală care trebuie să respecte principiile oncologice. În multe situații aceasta are caracter paliativ din cauza mărimii tumorii, a adenopatiilor satelite și chiar a metastazelor la distanță. Rezecția în aceste condiții urmărește pe lângă ridicarea tumorii să îmbunătățească calitatea

supraviețuirii. Când tumorile sunt inoperabile se vor utiliza derivațiile intestinale care aduc o ameliorare pasageră mai ales a fenomenelor ocluzive.

Numărul mare de recidive locale după rezecție (35%) determinate de mărimea tumorii și gradul de invazie a ganglionilor limfatici ca și inoperabilitatea unor tumori impune un tratament complex pentru ameliorarea rezultatelor. În acest scop se folosește tratamentul adjuvant radio și chimioterapic.

Radioterapia este o metodă de ajutorare a unor bolnavi altădată considerați în afara oricăror șanse de vindecare, fiind utilă în situații în care chirurgia nu mai are eficiență. În adenocarcinomul intestinal este indicată *radioterapia post-operatorie* la bolnavii cu risc crescut de recidive, cu metastaze ganglionare sau cu țesut tumoral restant localizat într-o anumită zonă a cavității abdominale care va trebui precizată intraoperator. Este deci o radioterapie de consolidare a actului chirurgical.

Dozele de iradiere sunt variabile în raport cu metoda folosită. Poate fi utilizată și ca metodă de tratament la bolnavii cu tumori inoperabile în scopul de a ameliora starea clinică și surprinzător în unele cazuri rezultatele sunt neașteptate. Este dificil a se aprecia rata supraviețuirii bolnavilor supuși acestui tratament, pentru că adenocarcinomul intestinal este o tumoră rară și rezistentă la iradiere. Radioterapia poate avea influență asupra ratei recidivelor, dar nu influențează prognosticul vital.

Chimioterapia

Cancerle jejunu-ileonului sunt adenocarcinoame cu diferite grade de diferențiere, este greu dacă nu imposibil uneori de influențat prin terapie citostatică. Ca urmare s-au întreprins numeroase cercetări pentru a se găsi un agent citostatic sau o asociere de chimioterapice cu eficiență reală. Chimioterapia carcinoamelor jejunu-ileale cunoaște 2 modalități de administrare: *monoterapică* și *asocierea de chimioterapice*. Au fost sintetizate numeroase substanțe care acționează pe ADN-ul celulelor tumorale în diverse stadii de evoluție:

-*citostatice cu acțiune gastrointestinală*: 5-FU, metotrexat, ciclofosfamida, mitomicină D, actinomicina, etc.;

-*citostatice fuzodependente*: vincristina, vinblastina, vinoselbina, vindesmina;

-*citostatice independente*: bisulfan, trotepa, etc. (147).

După tratamentul cu 5-FU a carcinoamelor jejunu-ileale, regresivitatea leziunilor metastatice a fost de 32% la nivelul abdomenului și 24% la nivel ganglionar. Eficiența redusă a monoterapiei a determinat terapeuții să folosească asocierea mai multor substanțe cu acțiune chimioterapică mai activă. În aceste asocieri se folosesc droguri fără efecte toxice, aditive și cu efect terapeutic. S-a utilizat 5-FU+vincristină+Metil CCNU. Există diverse scheme de utilizare ca și căi de administrare a citostaticelor. Cu toate încercările și studiile efectuate, rezultatele sunt departe de a fi încurajatoare.

Există ameliorări chiar și dispariții a unor tumori dar numărul lor este prea redus (145, 147).

Rezultatele sunt influențate de rezistența și agresivitatea carcinomului, de instituirea tardivă a tratamentului medico-chirurgical și nu în ultimul rând de ineficiența chimioterapiei. Totuși asocierea chirurgiei cu radio și chimioterapia se dovedește benefică pentru că în unele cazuri se obține o prelungire a intervalului liber de boală.

Rămâne deci că tratamentul de bază a carcinomului intestinal este chirurgical. Există numeroase comunicări care studiază rata supraviețuirii la bolnavii operați pentru cancer intestinal.

Veyneres și col. analizează factorii care au influențat supraviețuirea la 100 de cazuri de adenocarcinom al jejunului și ileonului pe o perioadă de 10 ani, care a inclus 59 de bărbați și 41 de femei, cu o medie de vârstă de 61 de ani. Toți pacienții au fost operați cu scop curativ – 65% și paliativ – 35%. Supraviețuirea a fost notată în raport de:

- prezența sau absența metastazelor ganglionare;
- invadarea sau nu a seroasei peritoneale intestinale;
- gradul de diferențiere a tumorii;
- mărimea, locul, multiplicitatea și asocierea cu alte afecțiuni gastrointestinale.

Supraviețuirea la 5 ani a fost de 54% după rezecție curativă și 0% după tratament paliativ. La pacienții cu același tip de operație dar fără invazie ganglionară, supraviețuirea a fost de 63% și de numai 52% la cei cu ganglioni prinși; 57% când seroasa nu a fost invadată și 53% când a fost. Când tumora din punct de vedere histologic era bine sau moderat diferențiată, supraviețuirea a fost de 56% și de numai 40% în cazul celor nediferențiate. Alți factori care au influențat rata supraviețuirii: mărimea, locul și multiplicitatea leziunii, asocierea cu alte leziuni maligne gastrointestinale (140, 144, 137).

Zar și col. (116) pe un lot de 663 tumori jejuno-ileale a constatat ținând cont de aceleași parametri o supraviețuire de 46% la 5 ani și 41% la 10 ani; de 52% și 48% pentru femei și 40% respectiv 34% pentru bărbați.

Datele obținute prin aceste studii relevă faptul că supraviețuirea este încă mult redusă, cu toate îmbunătățirile tehnicilor chirurgicale și asocierii chimio și radioterapiei.

4.3.2. TUMORI STROMALE MALIGNE

4.3.2.1. Leiomiosarcomul

Tumără malignă ce se dezvoltă din peretele intestinal având originea la nivelul musculareii mucoasei sau stratul muscular extern. Reprezintă aproximativ 20% din tumorile maligne ale intestinului subțire. Se poate produce la orice vârstă. Cel mai tânăr pacient cu leiomiosarcom a fost raportat de Faruta și col. la un băiețel de 6 săptămâni (156) iar cel mai în vârstă a fost un pacient de 92 de ani cu leiomiosarcom al diverticolului Meckel (157).

Incidența maximă a bolii este între a 6-a și a 8-a decadă cu o medie de 59 de ani. Este afectat în special sexul masculin. Rata pentru leiomiosarcom este de 1,2:1.

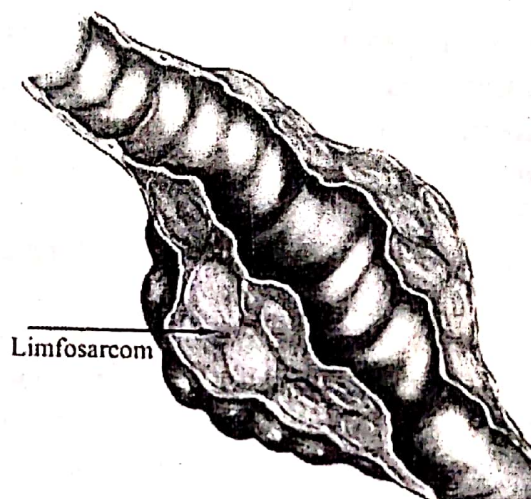


Fig. 36. Limfosarcom (20).

După Kay Blanchard și col. localizarea tumorii este mai frecventă pe jejun. Din cele 372 de cazuri de leiomiosarcom adunate din literatura mondială între 1960-1996; 171 (38,3%) au fost localizate pe jejun, 154 (34,5%) pe ileon și 8 (1,8%) pe diverticulul Meckel, iar 8,7% nu au avut nici o specificitate de localizare. Statistic se remarcă o creștere importantă a numărului de tumori localizate pe diverticulul Meckel de 1-2%. Dixon și col. (citată de 70) pe o statistică din literatură constată 206 tumori pe diverticulul Meckel din care 38 erau leiomiosarcome (65, 70, 139, 134).

Anatomie patologică

Macroscopic tumorile sunt în general voluminoase, cuprinse între 5-9 cm (44,4%) ajungând la uneori și la 20 cm (70, 150) (Fig. 36).

Suprafața este netedă sau boselată, cu prezența de ulceratii pe mucoasă, ceea ce explică hemoragiile. Tumora este de consistență variabilă în raport cu evoluția, mărimea și localizarea ei. Sunt tumori bine vascularizate, ceea ce explică existența hemoragiilor abundente (Fig. 36).

Dezvoltarea în raport cu lumenul intestinal poate fi endo sau exoluminală, în acest din urmă caz au aspect de haltere (42).

Microscopic, leiomiosarcoamele sunt constituite din proliferarea celulelor musculare cu aspect fuziform, cu nuclei alungiți inegal, cu citoplasmă acidofilă (60, 62). Tumorile voluminoase pot suferi o necroză centrală cu transformare pseudochistică cu tendință evolutivă la perforare. Ranchod și Kempson (citați de 70) arată că important din punct de vedere histologic este numărul de mitoze a tumorii care reprezintă un factor esențial pentru potențialul metastatic al acesteia subliniind agresivitatea leiomiosarcomului. Forma multicentrică a leiomiosarcoamelor este de o mare gravitate deoarece atestă că boala este agresivă și se dezvoltă pe un teren deficitar imun (53).

Pentru tumorile musculare ale jejunu-ileonului diferențierea între formațiunile benigne și maligne este dificilă. Sunt descrise tumori care evolutiv au determinat metastaze multiple deși examenul anatomo-patologic era benign. Pentru a putea preciza forma histologică *Brainard și col.* (148) au studiat 39 de pacienți cu tumori stromale jejunu-ileale pentru a determina care sunt *parametrii* ce pot fi utilizați pentru a distinge tumorile benigne de cele maligne. S-au luat în considerare:

- modalitatea dominantă de creștere (organoid, fascicular, solid sau mixt);
- celularitatea (înalță sau joasă);
- tipul de celulă predominant (fuziformă, epitelioidă sau mixtă);
- polimorfismul nuclear (minimal, moderat, sever);
- prezența sau absența infiltrației mucoasei;
- prezența sau absența fibrelor schenoide;
- numărul mitozelor pe 50 de câmpuri microscopice.

Analiza acestor parametri la cazurile studiate a constatat o suprapunere anatomo-clinică între tumorile benigne și maligne.

Parametrii menționați asociați cu suprapuneri evolutive nefavorabile care se referă la: mărimea tumorii mai mult de 5 cm, numărul de mitoze mai mare de 5 pe 50 HPF (high power microscope fields), o înaltă celularitate, absența creșterii organoide, absența fibrelor schenoide, prezența unui polimorfism nuclear, prezența infiltrației tumorale ca și necroza acesteia sunt semne ale unei agresivități tumorale maligne. Aceste constatări sunt asociate cu o scădere importantă a ratei de supraviețuire (109, 134, 148).

Cai și col. au efectuat o analiză cantitativă a proteinei p53 la 55 de tumori musculare netede ale tubului digestiv folosind imunofluorescența și flow citometria. Nu s-a constatat o creștere a p53 în țesutul muscular normal. p53 a fost semnificativ pozitivă 90% în leiomiosarcom și în țesutul muscular potențial malign 75% în comparație cu leiomiomul a cărui proporție a fost de 14% (109).

Cantitatea de p53 exprimată în cifre crescute a fost găsită mărită progresiv la leiomiom cu potențial de transformare malignă. În aceste cazuri numărul mitozelor existente mai mult de 1 la 10 HPF sau cu atipii moderate au fost apreciabil crescute (148).

Ținând cont de aceste date, rata supraviețuirilor la 5 ani a pacienților cu p53 scăzută a fost semnificativ mai mare față de cei cu p53 crescută la care rata supraviețuirii a fost diminuată. Se sugerează că această creștere a p53 poate fi asociată cu transformarea leiomiomului în leiomiosarcom și poate fi utilizat ca parametru de a distinge tumorile benigne de cele maligne, constituind în același timp un element de prognostic (109, 110, 128, 148).

Diseminarea leiomiosarcomului are loc în mod obișnuit pe cale hematogenă, prin invazie locală sau implantări peritoneale și cu totul excepțional pe cale limfatică. Metastazele se localizează în ficat, plămân și pleură (53, 133, 150).

Tabloul clinic

Leiomiosarcomul este o tumoră cu dezvoltare anatomo-patologică lentă, ceea ce explică lipsa unor semne clinice perioade lungi de timp. Când devine manifest *hemoragia* este semnul cel mai frecvent. Apare sub formă de melenă sau hemoragii oculte însoțite de *anemie*.

Tulburările de tranzit au o frecvență variabilă și se pot însoți de greață, dureri abdominale, vărsături și febră.

Prezența tumorii este un semn valoros, care se poate palpa în aproximativ 50% din cazuri. Când tumora se transformă chistic, aceasta poate perfora și determina fenomene peritoneale.

Pierderea în greutate, anorexia, sunt produse de impregnarea neoplazică.

În funcție de localizare și mărimea tumorii pot apare fenomene de *compresiune* pe organele vecine, sau *ocluzii intestinale* prin invaginație ori obstrucție. *Hemoragia intraabdominală* este posibilă.

Uneori apare *febra* care are caracter de supurație ca urmare a existenței unui *abces* a cărui evoluție este spre abcedare fie în lumenul intestinal, fie în peritoneul liber, determinând peritonită cu toate semnele sale.

Diagnosticul preoperator este dificil de precizat datorită rarității bolii, precum și lipsa unor semne patognomice. În momentul când tumora devine manifestă, semnele clinice sunt asemănătoare cu a celorlalte tumori intestinale (durerea, hemoragia, prezența tumorii, etc.) care atrag atenția asupra suferinței digestive pentru a se declanșa explorările paraclinice.

Endoscopia și radiografiile în serie produc rezultate inconstante. Endoscopia stabilește corect diagnosticul în 13-33%, examenul baritat este corect în 25-29%.

Examenul baritat este mai precis pentru leiomiosarcom identificând tumora în aproximativ 50% din cazuri dacă se folosește *enterocлизisul* care

arată imagini lacunare dacă tumora este cu dezvoltare intraluminală. Este posibil ca substanța baritată să treacă extraluminal în prezența leiomiosarcomului în formă de halteră care sugerează o necroză centrală (70, 110, 133, 150).

CT este una din metodele de bază pentru precizarea tumorii și are rezultate de 98% pentru diagnosticul leiomiosarcomului. Identifică atât prezența ulcerăției cât și necroza tumorală, dar nu poate diferenția formele maligne de cele benigne, măsoară exact dimensiunile tumorii, precizează metastazele și ajută la stadializare.

Ultrasonografia este utilizată pentru diagnosticul tumorilor localizate intraluminal, intramural sau extraluminal. US detectează 88,8% din leiomiosarcoamele a căror dimensiuni sunt mai mari de 6 cm.

Push endoscopy este utilă pentru precizarea diagnosticului formațiunilor cu dezvoltare endo- și intramurală. Avantajul este că permite explorarea întregului intestin și biopsia. Angiografia selectivă se utilizează pentru diagnosticul tumorilor subseroase și a celor care sângerează. Pentru tumorile exofitice aspectul de „tumor blush” este caracteristic. Tumorile musculare au vascularizație arterială și venoasă abundentă dar nu poate diferenția tumorile benigne de cele maligne. Angiografia selectivă poate detecta leiomiosarcoamele în 94,1% (70, 154).

Tratament

Pacienții cu deficiențe hidroelectrolitice vor fi reechilibrați corect. Se va combate anemia prin transfuzii cu sânge și se vor trata unele tare organice. Explorarea generală de rutină ca pentru orice intervenție pe abdomen.

Tratamentul de elecție este constituit de *rezeția oncologică* a tumorii acolo unde este posibil, cu sau fără rezeția largă a mezenterului adiacent (53).

Actul chirurgical va fi adaptat fiecărui caz în parte, iar *rezeția radicală* constituie cea mai bună metodă de tratament. Când sunt avansate evolutiv, *rezeția paliativă* constituie o alternativă terapeutică. În aceste cazuri tumorile sunt deja complicate și acest tip de operație constituie singura metodă de a ameliora suferința. Evoluția postoperatorie este favorabilă în majoritatea cazurilor, remarcându-se o ameliorare a stării generale și locale. Pe de altă parte, evoluția lentă a leiomiosarcoamelor permite uneori o supraviețuire îndelungată. În majoritatea cazurilor, tumorile stromale nu au biopsii preoperatorii și ca urmare este dificil a diferenția tumorile maligne de cele benigne. În aceste cazuri este prudent a se efectua rezeții radicale, deoarece examenul anatomo-patologic postoperator va preciza boala. În cazuri rare, inoperabile, derivația internă va fi folosită cu toate inconvenientele pe care le creează. În aceste cazuri asocierea cu tratamentul adjuvant radio-chimioterapic este indicat (153, 154, 158).

Tratamentul radio-chimioterapic

Leiomiiosarcomul este o tumoră rezistentă la tratamentul radioterapic iar bolnavii care totuși au fost supuși acestei metode nu au avut o creștere a ratei de supraviețuire (159).

Rezultate nesatisfăcătoare au fost raportate și în cazul aplicării chimioterapiei. Licht și col. pe un lot de 12 pacienți la care s-a aplicat o combinație de citostatice: *dexorubicin*, *dacarbazin*, *vincristin* și *ciclofosfamidă* arată că rata de răspuns a fost de numai 33% fiind prematur pentru a se trage concluzii. Studiile și cercetările viitoare vor preciza eficacitatea acestor substanțe sau descoperirea altora (70, 150, 160). Î

Supraviețuirea la distanță este în funcție de parametrii amintiți anterior. Licht și col. analizând numeroase serii de leiomiiosarcoame constată o rată de supraviețuire la 5 ani între 5-20% pentru tumorile nediferențiate și de 55-58% pentru cele bine diferențiate.

Kaz Blanchard și col. au colectat 22 serii care au cumulat 705 leiomiiosarcoame din care au supraviețuit la 5 ani 196 adică 27,8%.

4.3.2.3. *Limfomul malign non-Hodkin al intestinului*

Limfomul malign sugerează o tumoră care se dezvoltă din sistemul celular al imunității. Aceste limfoame se împart din punct de vedere morfologic în: a) *limfoame Hodkin* a căror localizare primară sunt ganglionii periferici și mai rar afectează tubul digestiv și b) *limfom non-Hodkin* (LMNH). Localizarea primară este pe ganglioni de unde se extinde secundar într-un teritoriu digestiv. Frecvența limfoamelor primitive ale tubului digestiv nu depășește 4,5-8,7% din totalitatea LMNH. Localizarea pe tubul digestiv a LMNH este cea mai frecventă 36% (161, 166).

LMNH reprezintă 3% din tumorile maligne ale stomacului, 1% din tumorile maligne ale colonului și 12-18% din tumorile intestinului subțire. Originea LMNH ale intestinului subțire este în țesutul limfatic al acestui organ.

Isaacson și col. au emis ipoteza că LMNH își are originea în așa numita „*mucosa associated lymphoid tissue*” (MALT) care este bine reprezentat de plăcile Payer. Acest țesut este destinat să protejeze țesutul mucos de antigenele ce provin din mediul extern cu care acesta vine în contact. La copil localizarea cea mai frecventă este în regiunea ilio-cecală și reprezintă cauza fenomenelor de obstrucție în 1,6% din cazuri.

După fenotipul celular sunt împărțite în: *limfoame cu celule B* și *limfoame cu celule T*. Aceste forme se deosebesc clinic, etiopatogenic, histologic și evolutiv.

4.3.2.4. Limfoame non-Hodkin cu celule B

Reprezintă aproximativ 85% dintre limfoamele digestive ce rezultă dintr-o proliferare monoclonală de limfocite B. Acestea au caractere clinice, morfologice și fenotipice particulare cu un fenotip IgA predominant în limfoamele de tip mediteranean și IgM în cele de tip occidental. Interesarea tubului digestiv este diferită: în cel occidental afectarea limfomatoasă a tubului digestiv este focală cu zone sănătoase între acestea, pe când în cel mediteranean intestinul este afectat difuz (Tabel 1) (162, 166, 167).

Clasificarea după Isaacson (162, 166)

Fenotip B	• Limfom B de tip MALT cu grad scăzut de malignitate • Limfom B de tip MALT cu grad înalt de malignitate cu/fără componente de joasă malignitate care include subtipurile: A. centroblastic B. imunoblastic C. cu celule anaplastice mari: -IPSID (limfom mediteranean, boala lanțurilor grele α) -limfom centrocitic (polipoza limfomatoasă) -limfom Burkitt și Burkitt like
Fenotip T	• Limfoame T periferice: A. cu celule pleiomorfe, mici, mijlocii sau mari B. cu celule imunoblastice, mari, anaplastice, neclasificabile: 1. cu enteropatie 2. cu eozinofilie

4.3.2.4.1. Limfomul de tip occidental

Etiopatogenie

Boala afectează pacienți cu vârste cuprinse între 50-70 ani cu o predominanță la sexul masculin (raport 2:1). La copil se întâlnește limfomul Burkitt-like sau de tip Burkitt cu o incidență crescută la băieți și localizare ileo-cecală.

Nu se cunoaște cauza limfoamelor maligne ale tubului digestiv. Dacă în cazul limfomului gastric există o relație stabilită între *Helicobacter pylori* și limfomul MALT, în celelalte localizări nu există implicații infecțioase.

IPSID este singura care apare în relație cu o infecție bacteriană demonstrată de efectele antibioterapiei în fazele incipiente ale bolii (164, 180, 182).

Boala celiacă a adultului și leziunile intestinale ale dermatitei herpetiforme se pot complica cu limfoame ale intestinului subțire localizate mai ales la nivelul jejunului în 83% din cazuri și mult mai rar pe colon (165, 166).

Boala Crohn este adesea implicată în dezvoltarea limfomului intestinal în timp ce colitele ulcerative sunt asociate cu limfoame colo-rectale.

Hiperplazia foliculară extinsă a intestinului se complică cu un limfom în absența deficitului de Ig. Limfomul poate apare în stări de imunodeficiență congenitală, în sindromul Wiscott-Aldrich.

LMNH se asociază cu SIDA în 17% din cazuri la nivelul intestinului și 3,4% la nivelul colonului (161, 162, 166).

Anatomie patologică

Leziunile LPTD de tip occidental pot fi unice sau multiple localizate de-a lungul tubului digestiv. Frecvența lor este de 20% din cazuri.

Aspectul *macroscopic* al LMNH este variabil: sunt prezente *tumori voluminoase, polipoide, localizate la nivelul ileonului terminal* în 10-20% fiind responsabile de invaginații și declanșarea fenomenelor ocluzive mai ales la copii. *Histologic* se remarcă invadarea submucoasei. *Tumorile anevrismale* sunt caracteristice limfoamelor.

Ulcerațiile mucoasei sunt profunde cu marginile proeminente, neregulate, care se pot confunda cu un adenocarcinom. Evolutiv, acestea se pot complica cu perforații și peritonite. *Leziunile infiltrative* pot fi circulare, întinzându-se pe distanțe variabile asociate cu noduli mici situați în lumen și care pot fi cauza stenozelor.

Histopatologic

Majoritatea limfoamelor intestinale cu celule B sunt limfoame MALT care includ forme cu *grad scăzut* și *grad înalt de malignitate*. Sunt așa numitele *limfoame occidentale* ce sunt distincte de LMNH de *tip mediteranean* și includ IPSID și α HCD.

Trăsăturile histopatologice ale limfoamelor occidentale sunt similare cu cele gastrice, exceptând leziunile limfoepiteliale care sunt mai puțin proeminente. În contrast cu aceste limfoame gastrice MALT, limfoamele intestinale MALT au grad scăzut de malignitate (dar există și rare forme cu malignitate înaltă) (166, 191).

4.3.2.4.2.LMNH cu grad redus de malignitate

În această clasă sunt cuprinse *limfoamele centrocitice* care se recunosc prin prezența de celule limfoide mici, cu nucleu polimorf, deseori clivat, cu nucleoli foarte mici și citoplasmă slab bazofilă. Corespunde *limfosarcomului limfocitar*. În general sunt forme difuze, rar nodulare, cu aspect de foliculi primari și nu de centri germinativi (164, 166).

Polipoza limfomatoasă digestivă este mai puțin frecventă – 10% din cazuri. Localizarea și diseminarea pe tubul digestiv cuprinde segmente

importante din intestin și colon. Afectarea gastrică nu este rară. *Histologic* este o proliferare monomorfă cu celule B mici, cu nucleu clivat, cu citoplasmă redusă, cu aspect de noduli. Aceste forme reprezintă un grad scăzut de malignitate. Celulele polipozei exprimă ca și celulele mantalei CD19 și CD20. Caracteristic este CD5 și CD43. Pe suprafață există imunoglobuline care includ IgM și IgD. Hiperplazia limfoidă prezintă numeroși noduli localizați la nivelul intestinului subțire și ileonului (180, 194).

Plasmocitoamele solitare digestive reprezintă o hemopatie malignă care în mod excepțional se localizează primar la nivelul intestinului subțire. Plasmocitomul extramedular poate fi multiplu mai ales la nivelul căilor respiratorii dar și la intestin. Boala apare între 50-70 ani și se confundă cu mielomatoza. Diseminarea se face pe cale limfatică determinând metastaze osoase și hepatice (194, 195).

4.3.2.4.3. LMNH cu grad înalt de malignitate

Majoritatea formelor de LMNH cu malignitate ridicată pot fi localizate la nivelul tubului digestiv. Acestea pot fi: *limfoame centro* și *imunoblastice* cu celule mari și de tip Burkitt (167). Limfoamele cu celule B mari sunt cele mai frecvente tipuri de limfoame primitive digestive. Proliferarea neoplazică malignă distruge mucoasa care se prezintă cu numeroase ulceratii și infiltrație limfoidă densă, difuză, alcătuită din celule B mari cu citoplasma bazofilă cu nucleu rotunzi de tip centroblastic și cu mitoze multiple (164).

Limfomul centroblastic corespunde vechiului limfosarcom. Celulele sunt mari cu citoplasmă intens bazofilă, cu nucleu mari ovalari sau rotunzi. În 25% din cazuri se asociază cu leucemie. Între aceste 2 forme se situează *limfomul centrocitico-centroblastic* corespunzător vechiului *limfom folicular* cu celule centro-foliculare mici și mari (89, 185).

Limfomul imunoblastic - vechiul limfom histiocitar se caracterizează prin proliferarea limfocitelor transformate blastice. Este deosebit de malign (194).

LMNH cu celule mari se pretează la confuzii cu carcinomul intestinal. În favoarea diagnosticului de limfom există câteva caracteristici:

- lipsa de tranziție dintre epitelul normal și cel tumoral;
- aspectul și aranjamentul celular;
- absența diferențierii celulare și a mucusului. Celulele tumorale exprimă imunohistochimic CDW75 (LMI) CD74 și CD20 (166, 167, 194).

Extinderea limfatică este cea mai frecventă iar ganglionii de drenaj sunt prinși precoce cu excepția ganglionilor mediastinali și superficiali. Extinderea LPTD este diferită de a limfoamelor primitive ganglionare și splenice deoarece celulele imunitare ale tubului digestiv determină fenomene de reciclare ceea ce explică localizările multiple la acest nivel (166).

Tabloul clinic

Oricare ar fi localizarea limfomului, semnele clinice pot fi necaracteristice pentru o suferință digestivă, sau poate lua aspectul unui tablou sugestiv afectării intestinale.

Durerea abdominală este semnul cel mai frecvent (79-100%) de debut cu localizări legate de situarea topografică a leziunii. Durerile cu caracter epigastric în localizările gastrice, *tulburări de tranzit, constipație sau diaree* (33%). Diareea este în principal rezultatul steatoreei și pierderilor proteice deoarece enteropatiile pot fi întâlnite (53, 54). Edemele periferice, tetania sunt observate în 50% din cazuri.

Hemoragiile digestive (27-37%) sunt frecvente în localizările colorectale și mai rar în cele intestinale. Anorexia, astenia, inapetența, febra sau subfebrilitatea (44%) sunt semne de impregnare sistemică și traduc un stadiu avansat al bolii.

Semne obiective.

Scăderea în greutate (18-90%), *prezența tumorii abdominale* (21%). Uneori boala poate debuta cu fenomene de ocluzie intestinală (16-45%) sau de peritonită produsă prin perforația tumorală (3-16%). *Perforația* poate fi secundară tratamentului cu citostatice sau tratamenului cortizonic. Ocluzia intestinală este produsă prin invaginație (12%) mai ales la copii iar la adult prin obstrucție (53, 166).



Fig. 37. LMNH de tip mediteranean (44).

Diagnostic

Examenle paraclinice, biologice și imunologice aduc puține date pentru diagnostic. *Anemia* este moderată. *Hipoproteinemia* și *hipoalbuminemia* sunt prezente într-o proporție însemnată datorită *malabsorbției, exudației, deficitului de aport și hipercatabolismului*.

Examenul radiologic ajută la fixarea diagnosticului de limfom incluzând studii cu substanță baritată. Limfoamele T cell sunt localizate la nivelul jejunului, prezentând plăci groase, ulcere sau stricturi precum și dilatații anevrismale.

Cele mai multe limfoame cu celule B se manifestă exofitic sau masă tumorală inelară la nivelul ileonului. Limfoamele cu celule B cu malignitate joasă sau intermediară determină apariția de noduli sau polipi care pot fi vizualizați atât endoscopic cât și pe imaginile radiografice. Limfoamele pot fi localizate într-un singur focar anatomic sau au aspect multifocal în 8% din cazuri (164, 165, 94).

Examenul endoscopic este obligatoriu pentru localizarea și biopsierea formațiunilor gastrice, jejunale și colice. În cazul localizărilor submucoase, explorarea endoscopică poate fi negativă.

CT+enteroclizis este o metodă bună pentru diagnostic și are un rol incontestabil în stadializarea tumorală.

Ecografia și puncția ghidată ecografic este o metodă valoroasă de diagnostic.

Laparotomia prin extirparea formațiunii permite pe lângă tratamentul efectiv, o stadializare clinică perfectă.

Stadializarea

Clasificare TNM nu este folosită pentru stadializare deoarece site-ul de origine al tumorii este deseori neclar și ca urmare este dificil de efectuat o diferențiere între categoriile TNM. Se utilizează ca atare *Stadializarea Ann Arbor* atât pentru limfoamele Hodgkiniene cât și pentru cele non-Hodgkiniene. Stadializarea depinde de biopsia sau extirparea locului unde se află tumora precum și examinarea ganglionilor limfatici regionali, a celor situați de o parte și de alta a diafragmului.

Este deci o apreciere corectă a rezultatelor metodelor de investigare (clinică, radiologică, CT, chirurgicală, etc.). Este recunoscut faptul că stadializarea limfomului gastrointestinal are o valoare prognostică deosebită.

Stadializarea Ann Arbor a limfoamelor extraganglionare modificată de Mushoff

Std. I E	Invadarea localizată a unuia sau mai multor teritorii digestive fără atingere ganglionară
Std. II E	Invadarea unuia sau mai multor teritorii digestive și a ganglionilor regionali fără atingere extraabdominală.

	<i>Modificarea Mushoff</i>
	Std. II ₁ E -interesarea ganglionilor contigui Std. II ₂ E -interesarea ganglionilor regionali necontigui
Std. III E	Interesarea localizată a tubului digestiv asociată cu prinderea ganglionară de cealaltă parte a diafragmului.
Std. IV	Interesarea multifocală a unui sau mai multor organe extralimfatice cu/fără invadarea asociată a ganglionilor sau invadarea izolată a unui organ extralimfatic cu prinderea ganglionilor la distanță.

*Invazia directă a limfomului în structurile adiacente nu influențează stadiul. Interesarea multifocală a unui organ extralimfatic este clasificată în std. IE și nu în stadiul IV.

Stadializarea Cameron

Este o stadializare mai practică propusă pentru limfoamele tubului digestiv:

Stadiul I = tumoră limitată la un singur segment al tractului intestinal fără invazie ganglionară;

Stadiul II = Tumoră limitată la un singur segment al tractului intestinal cu invazie ganglionară, absența perforației sau a peritonitei;

Stadiul III = Tumoră limitată la un singur segment al tractului intestinal cu invazia organelor adiacente, cu/fără perforație sau peritonită;

Stadiul IV = Metastaze la distanță prezente.

*Stadializările au fost reproduse după Tratatul de gastroenterologie sub redacția M. Grigorescu și Limfoamele gastrointestinale de Marina Aschii și confruntate cu lucrările lui Isaacson și col. (166, 167, 163, 194).

Prognosticul limfoamelor este determinat de volumul tumoral, stadiul de evoluție clinică, forma anatomo-patologică, localizare, vârstă, profunzimea leziunilor, tipul și răspunsul la tratament. Volumul tumoral este întotdeauna corelat cu riscul de metastazare. Ca urmare, tumorile cu diametrul mai mare de 5 cm vor fi rezecate și urmate de un tratament radio-chimioterapic care dacă este făcut corect și la timp crește rata supraviețuirilor.

Tipul histologic al limfomului are o valoare prognostică deosebită. Limfoamele cu grad redus de malignitate au un prognostic mult mai bun decât cele cu grad înalt de malignitate (178, 182, 187).

Tratament

La ora actuală nu există un tratament specific eficient pentru LMNH. Cu toate acestea pe baza experienței clinice s-a stabilit că pentru obținerea unor rezultate eficiente, *rezecția chirurgicală a tumorii, chimio și radioterapia* constituie tratamentul complex al limfoamelor digestive.

Tratamentul chirurgical al LMNH este codificat în funcție de parametrii expuși mai sus. Este important de precizat că atât în cazurile incerte, cât și în cele cu diagnostic precis, cu sau fără complicații (ocluzie, hemoragie, perforație) tratamentul chirurgical are valoare diagnostică și terapeutică importantă, convertind leziunile din Std. III-IV în stadiul I-II. Când tumora poate fi rezecată supraviețuirea la distanță este posibilă chiar și la 10 ani în peste 50% din cazuri (166).

Indicația tratamentului în LMNH se stabilește în funcție de:

- imprecizia sau absența unui diagnostic cert;
- complicațiile cu caracter acut (ocluzii, hemoragii, peritonite, etc.).

Pentru multitudinea de eventualități indicația chirurgicală este în funcție de stadiul evolutiv al bolii. În stadiile III și IV din clasificarea Ann Arbor chirurgia nu va fi folosită decât în scopul reducerii masei tumorale cu condiția de a nu se sacrifica porțiuni întinse de intestin. În stadiile IE și IIE chirurgia este folosită cu scop curativ chiar și pentru tipuri histologice agresive. În std. IIE chirurgia va fi completată cu tratamentul adjuvant chimio-radioterapic. Rezecția trebuie să respecte toate principiile oncologice. Ea permite o stadializare corectă prin explorarea macroscopică a întregului tub digestiv, stabilirea adenopatiilor subdiafragmatice și prelevarea de biopsii ganglionare și hepatice.

Rezecția tumorală previne apariția complicațiilor (hemoragia, perforațiile) care se pot produce spontan după radio și chimioterapie. Reducerea masei tumorale crește efectul chimio-radioterapiei.

Law și col. fac un studiu asupra rolului tratamentului chirurgical în LMNH. Studiul este retrospectiv pe un număr de 64 pacienți care au suportat o explorare chirurgicală; 35 dintre aceștia au avut o intervenție chirurgicală curativă. 16 din cei 35 pacienți nu au primit tratament adjuvant postoperator. 29 au avut o intervenție paliativă sau *rezecție non-curativă*.

Au existat 5 morți postoperator (8%). Rata morbidității a fost de 48%. Au existat 3 perforații iar 53 pacienți fiind tratați cu chimioterapice.

Rata supraviețuirii la 5 ani (variază de la autor la autor) a fost de 59% pentru pacienții numai cu rezecție curativă; 51% pentru cei cu rezecție curativă asociată cu terapie adjuvantă și de 28% pentru rezecție paliativă. Toate studiile și analizele făcute în această cercetare au relevat faptul că pacienții cu rezecție curativă au avut o îmbunătățire a ratei de supraviețuire (189). Zinzani și col., pe un lot de 32 de cazuri cărora le-a aplicat același protocol de tratament și chimioterapie susține că chirurgia asociată cu chimioterapia reprezintă cea mai bună metodă de tratament a cărei rată de supraviețuire pentru std. I și II ajunge la 70% (185, 180).

Radio și chimioterapie

Chimioterapia constituie tratamentul de elecție în limfoamele non-Hodkiniene cu grad înalt de malignitate din std. IIIE și IV de boală. Pentru limfomul Burkitt și Burkitt-like tratamentul chimioterapic este aproape

exclusiv. Rolul terapiei adjuvante la pacienții care au suportat o rezecție este încă controversat (185).

Mulți autori consideră că orice pacient care a suportat o rezecție completă sau incompletă cu prezența de noduli metastatici poate beneficia de chimioterapie. Alții cred că chimioterapia adjuvantă este o garanție după rezecție chiar și în std. IE a limfoamelor cu un înalt grad de malignitate.

Auger și Altan (citată de 185) raportează 16 pacienți care au suportat o rezecție chirurgicală completă asociată cu chimioterapie cu o rată de supraviețuire de 34 de luni comparat cu 14 luni la pacienții care au avut numai o rezecție chirurgicală incompletă. Schema de tratament chimioterapic este formată din asocierea unor citostatice cu acțiune importantă pe boală (ciclofosfamidă+adriblastin+vincristin+prednison).

Radioterapia este rezervată în special stadiilor III și IV de boală. Doza, volumul de iradiere sunt stabilite de radioterapeut și nu se cunosc rezultatele și influența asupra ratei de supraviețuire. Radioterapia adjuvantă pentru majoritatea autorilor este mai puțin atractivă.

4.3.2.4.4. LMNH de tip mediteranean, boala lanțurilor grele α , boala imunoproliferativă a intestinului subțire (BPIS) (Fig. 37)

Limfomul mediteranean este definit ca o infiltrație difuză malignă a intestinului subțire fără interval de mucoasă sănătoasă (167). Boala lanțurilor α se suprapune cu tabloul limfomului mediteranean iar în BPIS există un infiltrat difuz limfoplasmocitar al intestinului subțire cu atrofia vilozităților, 2/3 din pacienți sintetizează lanțuri grele α .

Etiopatogenie

Epidemiologic, majoritatea bolnavilor cu LMNH mediteranean au vârste cuprinse între 15-40 ani interesând ambele sexe. Majoritatea bolnavilor provin din bazinul mediteranean, de etnie diferită dar au condiții socio-economice defavorabile și trăiesc în medii cu infecții și parazitoze intestinale care produc la copii episoade de diaree repetitivă (192).

Stimulul antigenic prelungit are ca rezultat o proliferare limfoidă a intestinului subțire al căror aspecte patologice și clinice sunt similare cu maladia lanțurilor α , indiferent de imunoglobulinele secretate de celulele proliferate. Limfomul de tip mediteranean a fost descris primul iar boala lanțurilor grele mai târziu. Datorită asemănării epidemiologice și clinice a acestei boli cu limfomul mediteranean, OMS reunește ambele entități sub numele de IPSID (maladia intestinală imunoproliferativă de mică intensitate). Trebuie precizat că ceea ce până nu demult era numit „*limfom mediteranean*” este de fapt un sindrom heterogen care conține mai multe entități ce au drept caracteristici: vârsta tânără a bolnavilor, distribuția geografică și asemănarea endoscopică a leziunilor (166, 194, 184).

Histopatologic este vorba de un limfom MALT cu pronunțată și marcată diferențiere a celulelor plasmatică. Se recunosc 3 stadii evolutive ale IPSID:

Stadiul A există un infiltrat limfoplasmocitic limitat la mucoasa și nodulii limfatici mezenterici. Nu există atipii celulare deși infiltratul șterge arhitectura vilozităților. Examenul endoscopic pare normal. Biopsia relevă reacția foliculilor limfoizi, leziuni limfoepiteliale și mici buchete de celule parafoliculare clare. Această fază răspunde la tratamentul cu antibiotice.

Stadiul B infiltratul mucos este nodular și se dezvoltă în mucoasă și submucoasă la nivelul muscularei mucoasei. Un grad minim de atipii celulare apar. Acest stadiu este de tranziție și poate fi văzut microscopic cu o îngroșare a mucoasei ireversibilă la tratamentul cu antibiotice. Trăsăturile caracteristice ale limfomului MALT sunt evidente iar colonizarea foliculară poate fi pronunțată mimând limfomul folicular (164).

Stadiul C este caracterizat prin prezența unei mase largi și transformare evidentă de limfom imunoblastic. Diferențierea plasmocitară este evidentă iar atipiile celulare sunt prezente. Activitatea mitotică este în creștere. Ganglionii limfatici sunt implicați din stadiile timpurii ale bolii, plasma infiltrând sinusurile și zonele marginale ale acestora, care sunt destinate afectând segmentele lungi de intestin. Vilozitățile sunt atrofici și un infiltrat limfoplasmocitar situat în lamina propria a intestinului.

Imunohistochimic studiile au demonstrat producerea de lanțuri grele fără sinteza celor ușoare. *Issacson și col.* au emis ipoteza originii comune a celulelor mari din maladia lanțurilor grele cu cele maligne din limfoamele primitive de tip MALT occidental bazându-se pe observațiile particulare din unele cazuri de maladie MCα (182).

Aceste 2 tipuri de limfoame au deci celule cu origine comună. Elementul comun este reprezentat de *leziunile limfoepiteliale* asociate cu diferențierea plasmocitară. Leziunile digestive se întind pe toată lungimea intestinului subțire respectând uneori integritatea ileonului terminal (185). În stadiul A și B intestinul apare normal dar în stadiul C întreg peretele este îngroșat, prezentând tumori circumscrise ulcerate localizate de regulă pe jejun, dar se poate extinde la stomac, colon și rect.

Tabloul clinic

Un număr important de pacienți prezintă *colici abdominale, diaree* cu caracter cronic, *inapetență, slăbire în greutate* care marchează un stadiu avansat al bolii. Datorită modificărilor histopatologice ale intestinului cu timpul se instalează un *sindrom de malabsorbție*.

Acest sindrom se caracterizează prin prezența unei cantități importante de proteine anormale, evidențiată prin examenul de electroforeză de rutină. Curios este că aproximativ 30% sunt liberi de MCα atât în ser cât și suculele jejunale.

Setlacec și col. comunică prezența în unele boli ale IPSID o pierdere importantă de proteine, determinată de existența unor leziuni intestinale extensive a căror prognostic este sever. Prin analize de laborator cu albumină marcată radioactiv autorii au demonstrat că pierderea de proteine este mai mare de 20 de ori decât în stare normală.

Sinteza de proteine crește dar fără a restabili hipoproteinemia. Pierderea proteinelor serice, conform părerii autorilor se asociază cu scăderea importantă a lipidelor și colesterolului (51, 53).

Evolutiv se poate instala o nefropatie kaliopenică și se poate complica cu ocluzie, hemoragie sau perforație. *Examenul obiectiv* poate decela mase ganglionare abdominale sau chiar formațiuni abdominale. Lipsesc adenopatiile superficiale, hepatosplenomegalia.

Diagnosticul este precizat pe existența semnelor clinice care apar de regulă în regiuni cu caracter endemic. Examenele hematologice sunt de obicei normale. Balanța ionică este modificată la persoanele cu diaree repetitivă și cu fenomene de insuficiență renală.

Imunoelectroforeza combinată de imunoselecția pune în evidență în serul majorității bolnavilor prezența lanțurilor grele α însă în peste 50% concentrația este redusă (167).

Examenul radiologic arată modificări difuze nespecifice iar în unele cazuri, constată ansa jejunală dilatăată cu aspect tubular cu peristaltică absentă. Structura mucoasei este dispărută, cu multiple imagini lacunare rotunde de mărimi variabile. Lumenul intestinal cu aspect tubular determină aspect de stenoză intestinală.

Examenul endoscopic este esențial deoarece folosind *push endoscopia* se pot preleva biopsii care constată modificările descrise la histopatologie.

Ecografia este utilă când există tumoră palpabilă pentru stabilirea dimensiunilor și caracteristicilor acesteia.

Tratamentul

Limfomul non-Hodkin mediteranean poate beneficia în stadiul A de tratament cu *antibiotice* (tetraciclina) și *metronidazol* pe o durată de până la 30 de luni. Efectul asupra malabsorbției poate fi important. Se instituie deasemeni tratament antiparazitar care este obligatoriu.

În stadiile B și C având în vedere că sunt deja modificări maligne tratamentul citostatic devine obligatoriu. Prognosticul este variabil. Saghir și col. raportează o rată de supraviețuire la 5 ani de 58% după o terapie agresivă (191). Sanchez-Fayos, Calabuing P. și col. fac un studiu comparativ pe 12 pacienți cu IPSID care au avut o istorie de diaree cronică și 32 de cazuri de limfom occidental pe care le analizează și constată diferențe în aspect clinico-biologic, date analitice, modalități de dezvoltare, tipul imunologic folosind testul X2.

Rezultatele au arătat că cei 12 pacienți cu IPSID au fost relativ omogen și că suferința acestora este trecătoare.

4.2.4.5. Limfoamele cu originea în celulele mantalei (NICL)

Reprezintă aproximativ 5% din totalul LMNH la adultul vârstnic. Celulele neoplazice își au originea în celulele B ale mantalei foliculului limfatic CD19, CD 5, CD43, IgD, IgM. Modul de creștere a limfomului este difuz (164, 193).

Tubul digestiv este afectat în 20% din cazuri și îmbracă aspectul de papilomatoză intestinală multiplă întâlnite de regulă la adult. Sunt răspândite pe întreg tractul digestiv dar frecvent este interesată regiunea ileo-cecală. La nivelul polipului, infiltratul respectă mucoasa astfel că leziunile limfo-epiteliale în *maltoame* nu se observă. Polipii au dimensiuni între 0,5 și 2 cm, cei mai mari se găsesc în regiunea ileo-cecală.

Glandele intestinale sunt distruse de limfom dar leziuni tipice limfoepiteliale nu sunt prezente. Celulele limfomatoase sunt mici, de mărime medie cu nucleu neregulat, fără prezență de nucleoli (161, 193).

Vârsta afectată este peste 60 de ani și de regulă pacienții se prezintă din punct de vedere clinic în std. III și IV și au în 50% din cazuri simptome de tip B. Localizarea extraganglionară este posibilă și interesează de regulă splina, ficatul, măduva osoasă și sângele. *Fraga și col.* comunică în 1955, 4 cazuri de limfoame cu originea în celulele mantalei, cu interesare primitivă a mucoasei intestinale. Toate cele 4 cazuri aveau un tablou celular monomorfic al mantalei (centrocitic), dispersate difuz sau vag nodular. Toate cazurile au avut un imunofenotip CD19, CD20, CD5, IgD dar KiMIP și CD10 erau absente.

Aceste limfoame sunt mult mai agresive, greu de diagnosticat, iar nivelul mediu de viață este de maximum 4 ani. Sunt tumori rezistente la chimioterapie din cauza ratei relativ joase a proliferării celulare (193).

4.3.2.5. Limfoame Burkitt

Limfomul Burkitt se produce în 2 forme: *endemic* și *sporadic*. *Limfomul endemic* se dezvoltă în primul rând în Africa și afectează obrazul, orbita, regiunea paraspinală fiind puternic asociat cu virusul Epstein-Barr (EBV). Poate afecta endemic intestinul subțire, localizându-se pe ileon sau în regiunea ileo-cecală. În țările din orientul mijlociu limfomul Burkitt primitiv este o boală comună copilului (193).

Forma sporadică, non-endemică, este o boală rară și nu se asociază EBV dar limfomul intestinal este primitiv. *Histologic* în toate cazurile este identic și se prezintă sub forma unui infiltrat difuz cu celule de mărime medie, cu contur nuclear neregulat, cu nucleoli distincți și o mică cantitate de citoplasmă bazofilă. Există numeroase mitoze. Limfomul Burkitt are rar aspectul de limfom folicular și este constituit din celule B mature. Limfomul se poate asocia cu infecția HIV.

Clinic semnele sunt aceleași ca la limfoamele mediteraneene. În general, datorită localizării lor, sunt cauza cea mai frecventă a invaginației la copil și adolescent. Este o tumoră agresivă și poate prezenta o masă intraabdominală mare, însoțită de *dureri, greață* și uneori *colici abdominale*. Este posibil să se producă perforația.

Tratamentul este în general conservator, utilizând citostatice. La pacienții care prezintă formațiuni evidente și se însoțesc de tulburări de tranzit, chirurgia se impune. Diagnosticul se precizează prin dozarea nivelului *dehidrogenazei lactice* care are un nivel ridicat.

Hasegawa și col. publică cazul unui copil de 9 ani care a suportat o intervenție chirurgicală pentru o tumoră Burkitt diagnosticată prin US care a arătat existența unei tumori solide cu diametrul de 10x15 cm situată pe jejun. Intestinul a fost difuz infiltrat cu peretele îngroșat dar cu mucoasa intactă. Rezecția intestinală urmată de tratament adjuvant a avut rezultate favorabile. În general supraviețuirea este scurtă în raport cu stadiul evolutiv al bolii. Tratamentul combinat chirurgical și chimioterapic dă o supraviețuire după Fleming și col. de 76%. Toate decesele care s-au produs au avut loc la 10 luni de la diagnostic (179).

4.3.2.6. Limfomul Burkitt-like

Este un grup atipic de limfoame situat morfologic între limfomul Burkitt și limfomul difuz cu celule B mari. Histologic, structura se aseamănă cu limfomul Burkitt dar prezintă un mare peliomorfism celular. Celulele au multipli nucleoli, cu aspect de stea iar rata metastazelor este semnificativ crescută. Acest limfom are predilecție pentru tractusul intestinal al adultului și poate fi infectat HIV. Diagnosticul, tratamentul și evoluția este identică cu a limfomului Burkitt.

4.3.2.7. Limfoamele maligne non-Hodkiniene cu celule T (ITL)

Sunt limfoame foarte rare, dezvoltându-se în intestin de regulă ca o complicație a maladiei celiace (enteropatia gluteinică).

Epidemiologie și etiopatogenie

Limfomul T intestinal reprezintă aproximativ 5% din numărul total al limfoamelor intestinale și este normal asociat cu maladia celiacă.

Există o marcată variație geografică a incidenței ITL - crescută în nordul Europei, reflectând noțiunea că ITL se produce pe fondul unei predispoziții de apariție a maladiei celiace (165).

Afectează ambele sexe, vârsta medie fiind de 60 de ani. Se pare că apariția bolii la populația mexicană este la vârsta de 24 de ani, deci diferit de populația europeană. Acest fenomen poate fi explicat prin rolul pe care-l are infecția cu virusul Epstein-Barr, absent pe meleagurile noastre.

Etiologic nu s-a constatat imunodeficiență. Localizarea cea mai frecventă a acestui limfom este jejunul proximal dar poate să se producă oriunde pe intestin, colon sau stomac (186, 165).

Anatomo-patologic

Macroscopic, segmentul intestinal afectat este dilatat și edematos, cu multiple ulcere circumferențiale, plăci ulcerose și stricturi fără a forma mase tumorale. Mucoasa este intactă iar între leziuni apare îngroșarea acesteia sau este normală. Ansele aderă una de alta, determinând formarea unor conglomerate intestinale ce iau aspect de tumoră. Diseminarea are loc către ficat, splină, plămân, piele și rar spre măduva osoasă. Aproximativ 70% dintre pacienții cu limfom localizat au sau nu adenopatie regională (164, 165, 194).

Histopatologic, aspectul este variabil în raport de localizarea fiecărei tumori ca și între cazuri ca atare. Cel mai frecvent au un pleiomorfism înalt, cu celule mari, anaplastice. Aproximativ 20% din ITL sunt caracterizate prin apariția monotonă și densă a unor celule de mărime medie fără a se recunoaște stroma. Celulele cu aspect monomorf conțin nucleu neregulat cu nucleoli mici și cu citoplasmă palidă sau clară.

ITL este compus predominant din celule mici, pleiomorfe sau imunoblastice. Celulele limfomatoase invadează și distrug epiteliul intestinal de acoperire.

Fenotipul celular este cel al limfocitelor intraepiteliale: CD8+ și CD4+. Din punct de vedere histologic ITL poate realiza un limfom periferic, pleiomorf sau imunoblastic.

4.3.2.6.1. LMNH-T asociat cu enteropatia gluteinică

Este un limfom cu un înalt grad de malignitate. În majoritatea cazurilor mucoasa intestinală normală are aspectul maladiei celiace, cu creșterea numărului de limfocite intraepiteliale, atrofia vilozităților și hiperplazia criptelor pe care O'Farrelly și col. au denumit-o *enteropatie asociată limfomului cu celule T*. Această creștere este evidentă la nivelul duodenului și jejunului proximal, unde numărul de enterocite $\geq 40/100$ iar la nivelul ileonului de $20 \leq 100$. Ilyas și col. analizează un grup de 166 pacienți cu maladie celiacă în decurs de 25 de ani din care 17 au dezvoltat un limfom 11 erau cu celule T iar 2 cu celule B.

Intervalul între diagnosticul de enteropatie și invazia limfomatoasă a variat între 2 luni la 4 pacienți și mai mult de 5 ani la 11. Concomitent s-au efectuat investigații pentru prezența virusului Epstein-Barr, stabilind că acest virus nu are nici o importanță etiologică în apariția limfomului (181, 197).

Wright D.H. atrage atenția că enteropatia asociată limfomului cu celule T este *una din cele mai serioase complicații ale maladiei celiace*. HLA genotip arată că acești pacienți cu enteropatie celiacă (EATCL) au

asociat fenotipul DQA1·0501, DQB1·0201. Aceștia reprezintă factori de risc pentru dezvoltarea limfomului cu celule T. S-a constatat o creștere a numărului de celule T citotoxice în mucoasa intestinului subțire la pacienții cu enteropatie gluteinică și limfom T. Aceste celule citotoxice expun la epiteliotropism. Mucoasa intestinală la distanță de tumoră conține clone de celule T cu grad înalt de malignitate. Apar ulceratii cu caracter cronic determinate de enzimele citolitice ale celulelor T citotoxice și transformă un limfom cu grad scăzut de malignitate într-unul cu grad ridicat sub influența unui antigen influențat de un peptid gliadin (203).

Severitatea acestor modificări este importantă dar strâns legată de evoluția enteropatiei. Dacă pacientul are o dietă fără gluten, enteropatia poate fi minoră sau chiar absentă (166).

4.3.2.7.2. LMNH digestiv cu eozinofilie

Este o formă anatomo-patologică caracterizată prin leziuni ulcerative, fisuri și fistule. Limfomul se poate confunda cu polipul inflamator sau boala Crohn.

Tabloul clinic

Limfomul poate evolua asimptomatic lungi perioade de timp. De cele mai multe ori, precizarea se face postoperator. Cele mai frecvente simptome sunt durerea abdominală și scăderea în greutate. Aproximativ 40% dintre pacienți se prezintă cu fenomene de abdomen acut produs prin perforație sau obstrucție ori ischemie cu perforație. *Hasiao și col.* comunică 6 cazuri de necroză intestinală cu perforație manifestată prin *durere intensă, scaune cu sânge și semne de perforație*. Leziunile intestinale au avut aspectul unor ulceratii parietale profunde cu caracter necrotic sau de gangrenă, produse printr-un fenomen de angio-distrucție datorită celulelor tumorale T care au determinat un fenomen de ischemie.

Limfomul intestinal cu celule T angiocentric reprezintă un factor etiologic distinct pentru ischemia intestinului subțire la persoanele tinere (199, 202). Unii pacienți prezintă o istorie scurtă de *malabsorbție* sau simptome de *maladie celiacă*.

Examenale de laborator constată prezența leucocitozei, iar dozarea lacticdehidrogenazei arată valori normale.

Examenul radiologic poate fi de mare ajutor, arată de regulă un proces inflamator segmentar sau difuz. Boala celiacă refractară determină ulceratii jejunale, aspect de jejunită, ce apare la persoane cu o lungă perioadă de evoluție a maladiei rezistentă la dieta fără gluten.

Diagnosticul de certitudine se realizează după rezecția chirurgicală a segmentului de intestin afectat.

Examenul endoscopic este obligatoriu pentru diagnostic. Utilizează metoda clasică sau *push endoscopia*, pentru recoltarea de biopsii din stomac, duoden, jejun, colon.

Cercetarea *imunohistochimică* arată existența unui *fenotip* aberant care este esențial pentru diagnostic (166).

Tratamentul este chirurgical și chimioterapic asemănător celorlalte forme de limfom intestinal.

Prognosticul

Evoluția clinică a limfomului T este nefavorabilă ca urmare a complicațiilor: *peritonită prin perforație și sindromul de malabsorbție*. *Chimioterapia* are o influență favorabilă dar numai într-o anumită proporție.

Analiza a numeroase statistici relevă o supraviețuire la 5 ani de 8-25%. Studiul a precizat că un mic grup de pacienți a avut o supraviețuire mai lungă datorită unui tratament intensiv cu chimioterapice și interesant este că acești pacienți nu aveau semne de boală celiacă (165, 192, 200, 203).

CAPITOLUL 5

TUMORILE NEUROENDOCRINE ALE TUBULUI DIGESTIV

1. GENERALITĂȚI
2. CARCINOIDUL BENIGN
3. CARCINOIDUL MALIGN – SINDROMUL CARCINOID
4. TUMORILE NEUROGENE MALIGNNE
5. TUMORILE VASCULARE MALIGNNE
6. TUMORILE METASTATICE ALE INTESTINULUI

✧ ✧ ✧

5.

5.1 GENERALITĂȚI

Tubul digestiv este considerat un mare organ endocrin cu o multitudine de hormoni și peptide secretate (aproximativ 200) incomplet cunoscut datorită complexității și interferenței unor factori numeroși pentru a controla în esență o singură funcție digestivă.

Tumorile neuroendocrine digestive aparțin „sistemului endocrin difuz”, noțiune introdusă de Feyrter în 1938 pentru a regrupa diferite tipuri de tumori care aveau același potențial secretor și similitudine morfologică (234).

Pearce (citată de 234) bazându-se pe proprietățile funcționale ale celulelor care compun aceste tumori a introdus conceptul de *sistem A.P.U.D.* (*amine precursor uptake and decarboxilation*). Aceste celule sunt răspândite în întreg organismul și au proprietăți citochimice legate de sinteza, stocajul și secreția polipeptidelor și a aminelor.

Într-adevăr, aceste celule pot să capteze din sânge precursori ai aminelor biologice pe care le transformă prin decarboxilare grație unei enzime – *DOPA decarboxilază*. *Dihidroxifenilalanina* (DOPA) este transformată în *dopamină*, *5-hidroxitriptofan* și *5-hidroxitriptamina* (*serotonina*).

Acești produși de secreție a celulelor APUD au un rol fiziologic important care reglează unele funcții ale organismului și care au fost numite de Pearce „peptide de reglare” (234, 235).

Din *punct de vedere morfologic*, celulele APUD au anumite trăsături caracteristice strâns legate de originea lor embriologică. Cercetările moderne de embriologie ale lui L. Douarin din 1990 (citată de 234) au demonstrat că celulele sistemului endocrin digestiv nu au o origine *neuroectodermică*, așa cum inițial s-a spus, ci *endodermică*. Ținând cont de aceste date există două mari tipuri de tumori neuroendocrine:

- *tumori de origine endodermică*, care cuprind toate tumorile carcinoide cu diferite localizări și în special cele digestive, pancreatice

(tumori tisulare), carcinoame neuroendocrine pulmonare și medulare ale tiroidei;

- *tumori de natură neuroectodermică* care grupează: neuroblastoame, meduloblastoame, retinoblastoame, paragangliomul, tumori glomice etc.

Bazat pe aceste date s-au încercat diverse clasificări. Schematic se disting două grupe de tumori neuroendocrine ținând cont de aspectul morfologic și prognostic:

- *tumori bine diferențiate* cu un prognostic mai bun, care corespund în general tumorilor carcinoide;

- *grupul tumorilor puțin diferențiate* cu prognostic rezervat și care corespund tipurilor de carcinoame mici.

Caracterele morfologice generale ale celulelor sistemului APUD

Prin colorații standard celulele neuroendocrine au anumite caractere: sunt omogene atât prin talie cât și prin formă, cu nucleii regulați, formează cordoane, formațiuni glanduliforme separate printr-o rețea de colagen bogată în vase (213).

Tumorile neuroendocrine care au caracteristicile morfologice ale celulelor APUD au fost numite APUDOAME (53, 234). Acestea se pot prezenta sub forma unor tumori unice sau multiple, care pot fi asociate în cadrul neoplaziilor endocrine multiple – MEN – cu maladii genetice ereditare (219, 234).

Tumorile pot fi *benigne* și *maligne*. Apudoamele maligne se caracterizează prin ritmul lent de dezvoltare, care permite pacienților o supraviețuire îndelungată chiar în prezența metastazelor. Caracterul agresiv rezultă din acțiunea produșilor de secreție și nu din prezența metastazelor (53, 235).

Celulele neuroendocrine prezintă granule secretorii care ajută la punerea diagnosticului folosind impregnația argentică. Astfel:

- *metode argentafine* descrise de Mason (citată de 27) care utilizează săruri de argint fără aportul unui agent reducător deoarece celulele endocrine conțin amine care pot reduce sărurile de argint, determinând un precipitat intracelular *brun-marou*;

- *metode argentafile* – sărurile de argint necesită un agent reducător cum ar fi formolul care colorează *brun* granulele neuroendocrine.

Aceste metode de identificare nu se întâlnesc la toate celulele sau pot să apară și la cele care nu fac parte din sistemul neuroendocrin.

Pentru identificarea și diferențierea apudoamelor de alte tumori, este necesară *imunohistochimia* care va determina prezența unor substanțe cu caracter hormonal, a *markerilor citoplasmatici* reprezentați de N.S.E. – enolaza neuron-specifică; PGP 95 este o protează plasmatică asociată cu enolaza (234).

Granule neurosecretorii

Cromogranine – a căror detectare este specifică naturii neuroendocrine a celulelor: *LEU 7* (CD 57), *Sinaptofizina* (p38). În afară de acestea există hormoni și peptide care caracterizează tumorile pe plan funcțional ce pot fi *eutopice* (hormoni secretați de celulele tumorale, în acord cu celulele neuroendocrine din care provin), de ex., *insulina* în insulinoame sau *heterotopice* care nu corespund organului din care se dezvoltă tumora (ex. secreția de ACTH în tumorile endocrine ale pancreasului). Determinarea acestor peptide este utilă în precizarea diagnosticului.

FORMELE ANATOMO-CLINICE ALE APUDOAMELOR DIGESTIVE

5.2. CARCINOIDUL BENIGN

Carcinoidul este o tumoră endocrină dezvoltată din celulele cromafine ale tubului digestiv aparținând sistemului APUD, cu potențialitate malignă, localizându-se de predilecție pe intestinul subțire. Reprezintă cea mai frecventă tumoră neuroendocrină a aparatului digestiv, aproximativ 40%. Tumorile sunt distribuite aproape egal între cele două sexe, cu incidență între 20-80 ani, cu maximum în a cincea și a șasea decadă.

Termenul de carcinoid a fost introdus de *Obendorfer* care descrie sub această denumire un neoplasm intestinal care în ciuda asemănării cu carcinomul are un potențial slab de activitate malignă și invazie locală (24, 72). Prin studii histologice efectuate de Masson s-a stabilit originea tumorii ca fiind la nivelul celulelor Kulschitzki din glandele Lieberkühn (27).

Localizarea cea mai frecventă a tumorilor carcinoide este la nivelul ileonului 70%, apoi jejun 11% și pe diverticulul Meckel 3%. Aceasta sugerează că tumorile endocrine ale intestinului subțire sunt de 6 ori mai frecvente în ileon decât în jejun. Majoritatea tumorilor localizate pe ileonul terminal sunt situate în vecinătatea valvei ileo-cecale. Apendicele este frecvent afectat și descoperit fortuit în timpul unei apendicectomii pentru un sindrom acut.

Carcinoidele apendiculare sunt din punct de vedere histologic insulare sau masive, cu caracter de agresivitate: invadează stratul muscular, dă embolii pulmonare și invadare nervoasă locală (236). Cu toate acestea apariția metastazelor ganglionare și viscerale sunt rare, aproximativ 1,4% (234).

Etiologie

În prezent există puține date despre etiologia carcinoidelor intestinale. Deși tumorile endocrine ale jejunului și ileonului nu sunt asociate cu leziuni preneoplazice, cercetările au constatat prezența unor microproliferări focale a celulelor neuroendocrine situate intraepitelial, care constituie tumori ileale multiple ca și hiperplazia celulelor endocrine în mucoasa adiacentă a carcinoidelor jejuno-ileale (236).



Fig. 38. Tumoră carcinoidă a intestinului subțire (44).

Anatomie patologică

Macroscopic, tumorile carcinoide sunt situate submucos, bine delimitate, de culoare galbenă – datorită conținutului mare în grăsimi. Dimensiunile sunt în general reduse, nedepășind 2-3 cm, de consistență fermă (Fig. 38). Capella descrie la nivelul localizării tumorale o reacție fibroasă indusă probabil de serotonină. Procesul de fibroză determină stenoza, angularea și formarea unor conglomerate intestinale, facilitând ocluzia intestinală (208). Același autor clasifică tumorile carcinoide în patru grupe: a) *benigne*; b) *benigne cu grad de malignitate scăzut*; c) *tumori cu grad scăzut de malignitate*; d) *tumori cu grad înalt de malignitate* (234, 236).

De asemeni, tumorile carcinoide sunt împărțite de Williams și Sandler în funcție de topografia lor embriologică în: *tumorile intestinului anterior* – stomac, pancreas, duoden, jejunul proximal; *tumorile intestinului mijlociu* – jejunul distal, ileon, apendice și *tumori ale intestinului posterior* – colon și rect (234, 236).

Microscopic tumorile sunt alcătuite din celule poligonale, de mărime uniformă așezate în grupuri compacte, circular sau linear. Nucleii celulelor sunt mari, voluminoși și cu granulații argentafile în citoplasmă. Nu sunt mitoze și nici monstruoziții celulare, ceea ce confirmă caracterul lor benign. Identificarea celulelor tumorale carcinoide poate fi realizată prin metode histochimice pentru serotonină (expuse anterior), incluzând teste argentafile, și *diazonina* (236).

Din cauza cantității reduse de serotonină a celulelor tumorale examinarea cu microscopul electronic poate confirma natura celulelor, stabilind caracterul pleiomorfic și intensitatea osmofilică a granulelor. Substanța P și alte tahichinine ca neurochinina A1 este un marker important al celulelor neuroendocrine ale jejunu-ileonului.

Carcinoidele intestinului anterior (stomac, pancreas și duoden) rămân areactive. *Cantitatea redusă de enkefalin, somatostatin, gastrină, ACTH, motilin, neurotensin, glucagon și PP – PYY nu sunt asociate cu semne de hiperfuncție.*

Principalele semne pentru a considera carcinoidul jejunu-ileal că are potențial agresiv este invazia profundă a peretelui și/sau prezența de metastaze. În legătură cu aceste criterii Capella (236) confirmă că 141 de pacienți cu tumori carcinoide din 150 au fost considerate agresive (89%).

Cai și col. descriu că tumorile carcinoide gastrointestinale pot fi asociate cu fibroză și elastoză vasculară fie intratumoral sau la distanță. Descriu *proliferări vasculare angiogenice proeminente* în vili situate la 38 cm proximal și 15 cm distal de tumora carcinoică. Aceste proliferări se produc pe un segment având aspectul unor protruzii polipoide în jurul tumorii (208).

Abrahams și col. studiază histologic 65 de tumori ileale rezecate și constată anormalități ale mucoasei ileale la nivelul formațiunilor. Tumorile au fost împărțite în două grupe: 24 carcinoame și 54 carcinoide (83%). La nivelul tumorilor carcinoide mucoasa prezintă: *edem, ectazii vasculare, hipertrofia musculare mucoasei, proliferarea și fibroza mușchiului, vili în formă de măciucă (crosă) și proliferare capilară intramucoasă*. Patruzeci de tumori carcinoide ileale (61%) au avut proliferări polipoide angiogenice asociate cu hipertrofia musculare și ectazii capilare în 69% din cazuri comparativ cu celelalte tumori care nu au avut modificări. Aceste proliferări se datoresc faptului că însăși tumora secretă un *factor de creștere alfa* (TGF-alfa) (237).

Extensia carcinoidului are loc atât către lumenul intestinal cât și spre seroasă, pe care o invadează și se continuă cu invazia mezenterului și a peritoneului. Determină metastaze în ganglioni, ficat, plămâni și chiar miocardice. Procesele de fibroză se pot extinde și să prindă și artera mezenterică determinând fenomene ischemice, infecțioase și chiar apariția

infarctelor intestinale. Toate fenomenele descrise se datoresc creșterii secreției de serotonină.

Semnele clinice

Majoritatea tumorilor carcinoide sunt asimptomatice și descoperite întâmplător în timpul unor laparotomii efectuate pentru alte afecțiuni. De aici necesitatea explorării minuțioase a intestinului.

Simptomatologia variază în raport cu localizarea și mărimea tumorii. Uneori apar semne clinice asemănătoare tumorilor maligne; *durerea abdominală* fără o topografie precisă, însoțită deseori fenomene dispeptice cu caracter intermitent datorită obstrucțiilor intestinale. Sindroamele subocluzive ca și sindromul König sunt manifestări posibile de evoluție.

Durerea poate fi consecința ischemiei produsă prin compromiterea irigației mezenterice prin adenopatii ganglionare masive ca urmare a metastazelor sau secundară procesului de fibroză mezenterică. La acestea se adaugă fenomene vasospastice produse de creșterea exagerată a secreției de serotonină de către tumoră.

Diareea 75% - apare ca simptom precoce, precedând în timp fenomenele clinice clasice ale bolii. Este rezistentă la tratament și apare în crize periodice pe fondul unei scăderi importante în greutate.

Hemoragia este rară și se datorează ulcerăției de mucoasă produsă de tumoră sau prin invaginație.

Cel mai important semn obiectiv este perceperea unei *formațiuni abdominale* ca semn inițial, dar din nefericire rar întâlnit. Trăsătura caracteristică a carcinoidului în comparație cu alte tumori este dezvoltarea lentă a acestuia și apariția tardivă a metastazelor (211, 213, 214).

Tumorile sunt multiple în 30% din cazuri și aproape 90% din carcinoidele intestinale prezintă deja metastaze în momentul precizării diagnosticului. Ch. Mortel (cit. de 53) subliniază că perioada de la debutul bolii până la precizarea diagnosticului este de la 2 până la 20 de ani. Această întârziere creează erori de tratament, iar când diagnosticul este precizat din punct de vedere terapeutic este preatârziu.

Diagnosticul carcinoidului benign

Din cauza dimensiunilor reduse și situației anatomice în raport cu pliurile mucoase, tumorile carcinoide determină rar tulburări funcționale însoțite de manifestări clinice, așa că examenele paraclinice pot aduce unele precizări.

Examenul radiologic este prima metodă de diagnostic și singurul care sugerează diagnosticul preoperator. Aspectele sunt obținute prin enterocliză, care precizează existența unor mici lacune, lumen îngustat, îngroșarea mucoasei și a valvulelor (pentru detalii vezi cap. II).

CT, examen util identifică mai ales modificările produse de fibroza mezenterului și decelează foarte rar tumorile carcinoide care sunt mici, dar pune în evidență adenopatia și metastazele.

Angiografia mezenterică identifică și confirmă prezența tumorilor carcinoide de mici dimensiuni. Vasele mezenterice au o dispoziție stelată care radiază în zone de maximă malignitate.

Tratament

Tratamentul este chirurgical și depinde de mărimea și localizarea tumorii, de prezența sau absența metastazelor hepatice. În tumorile mici dar limitate ca întindere pe intestin enterectomia este indicată. În prezența tumorilor multicentrice este necesară *enterectomia* lărgită cu ridicarea stațiilor ganglionare regionale.

Localizarea ileală impune hemicolectomia dreaptă. În cazul localizării apendiculare alegerea metodei de tratament este în funcție de mărimea tumorii. Când aceasta este mai mică de 1 cm, apendicectomia simplă este suficientă, când depășește 2 cm hemicolectomia dreaptă este operația standard (101, 221, 232).

5.3. SINDROMUL CARCINOID MALIGN

Reprezintă un sindrom mediat de factori umorali secretați de tumorile carcinoide. Aceste tumori sintetizează, stochează și eliberează o multitudine de polipeptide, amine și prostaglandine care sunt responsabile de apariția sindromului carcinoid (238).

Ficatul inactivează producția tumorilor carcinoide, așa se explică de ce sindromul apare numai când sunt metastaze hepatice (289).

Fiziopatologie

Serotonina și alte substanțe biologice determină manifestări sistemice care constituie sindromul descris de *Thorson și col.* Serotonina este derivată din triptofan și depozitată în celulele enterocromafine din splină, trombocite și SNC. Este metabolizată în acid 5-hidroxiindolacetic (H.I.A.A.) sub acțiunea monoaminoxidazei, care este un produs inactiv ce se elimină prin urină. Când în ficat sunt metastaze, 5-HT (5-hidroxitriptamina) este descărcată în circulație pe calea vaselor hepatice. Unele carcinoide (gastrice, pulmonare) nu posedă decarboxilază care să transforme 5-HT în serotonină și nu va determina sindromul carcinoid chiar dacă există metastaze hepatice (238).

Flushingul este în general atribuit acțiunii 5-HT, dar există situații când acesta este determinat de *histamină*, așa cum se întâmplă în carcinoidele gastrice. Există evidențe că flushingul este asociat cu *kinin-peptidele* care sunt eliberate în circulație ca rezultat al unei enzime prezente în țesutul tumoral care catalizează formarea de kinine.

Bronhospasmul este posibil a fi determinat de acțiunea directă a serotoninei ca și acțiunea asupra valvulelor cardiace fiind responsabilă de leziunile superficiale ale endocardului (27).

Diareea este determinată de acțiunea directă a 5-HT care stimulează secreția și peristaltismul intestinal, reducând absorbția.

Hepatomegalia este consecința metastazelor, chiar dacă tumora inițială este de mici dimensiuni. În acest moment apar manifestări clinice.

Serotonina are efecte asupra *sistemului nervos* ca mediator în transmiterea influxului la nivelul sinapselor, asupra centrului termic și mecanismul somnului (100). Apariția produsului de degradare a serotoninei 5-HIAA în urină este un indicator al eliberării acestei substanțe și constituie o metodă de detectare a cazurilor cu tumori carcinoide. Nivelul excreției urinare în 24 de ore este de 10-20 mg și poate crește la 150 mg, fiind un test al sindromului carcinoid.

Uneori tumorile carcinoide produc *kalicreină* care clivează kinina din kininogenele plasmatică. *Bradikinina* este un vasodilatator puternic fiind uneori cauza flushingului. Prostaglandinele E și F stimulează motilitatea și secreția fluidelor digestive. Nu se cunoaște rolul în sindromul carcinoid.

Tablou clinic

Pacienții cu sindrom carcinoid prezintă tumori ale intestinului subțire în aproximativ 70-80% din cazuri. Aspectul clinic depinde de mărimea și locul de origine a tumorii, de prezența sau nu a metastazelor hepatice. Anterior am precizat că în absența metastazelor hepatice sindromul carcinoid nu se produce.

Manifestările clinice sunt alcătuite din următoarele grupe de simptome:

Manifestări cutanate:

Flushingul cutanat este cea mai caracteristică manifestare a sindromului carcinoid și apare sub formă de roșeață care cuprinde fața, gâtul, toracele și brațele, însoțit de senzație de căldură, cu o durată de 10-30 minute, putându-se repeta de mai multe ori pe zi. Apare spontan, având caracter acut sau mai frecvent după mese la ingestia de alimente calde, grăsimi, stress-uri etc. Se însoțește de transpirații, palpitații, cefalee, amețeli, crize de dispnee cu aspect astmatic (100, 164). Flush-ul sever se însoțește de scăderea tensiunii arteriale ca urmare a dilatației capilarelor și arterelor a cărui consecință este diminuarea debitului cardiac și prăbușirea tensională.*

Criza carcinoidă este o stare generală gravă caracterizată printr-un flushing persistent însoțit de *variații tensionale*, *bronhoconstricție*, *aritmii*, o stare de *stupoare* sau chiar *comă* ce poate dura ore sau zile. Fenomenele apar spontan sau la palparea tumorii, la anestezie sau chimioterapie, embolizări hepatice. Aceste fenomene se însoțesc de scaune diareice.

Dacă fenomenele persistă apar modificări tegumentare sub formă de: facies pletoric, dermatoză pelagriodă, pigmentație brună, cianotică a membrelor superioare, telangiectazii pe față și pe nas (100, 125).

Diareea este însoțită de dureri, apare de timpuriu, constituind prima manifestare. Este de tip secretor și survine în 80% din cazuri. Scaunele sunt apoase, explozive însoțite de colici abdominale. Numărul lor este variabil de la 1-2 la 30 pe zi.

Bronhospasmul apare la 10-20% dintre pacienți și se însoțește de prezența wheezingului și dispnee de tip astmatiform. Este consecința serotoninei iar cizele sunt de scurtă durată deoarece serotonina este degradată în plămân de acțiunea monoaminoxidazei.

Manifestări cardio-vasculare

Aproximativ 40% prezintă fenomene cardiace ca urmare a unui proces de fibroză care interesează inima dreaptă atât parietal cât și valvular-bicuspidă și pulmonară (Sindromul Hedinger) (240). Fibroza endocardică poate provoca modificări hemodinamice. Inima stângă este mai rar afectată deoarece cantitatea de serotonină care ajunge este mult mai mică ca urmare a inactivării de către monoaminoxidaza pulmonară.

Jacobsen și col. studiază clinic și biologic 42 de pacienți cu carcinoid situat în intestinul mijlociu și constată: toți pacienții au avut o *fracție de ejeecție ventriculară stângă în medie de 65%, regurgitație moderată* către severă a valvei tricuspide 59%, *regurgitare mitrală și aortică* cu 24% și 16% respectiv. Studiul a precizat că regurgitația tricuspidei a fost cu atât mai mare cu cât exesecția 5-HIAA a fost crescută (204, 215).

Johnston și col. constată la unii pacienți fenomene de *pericardită constrictivă* în evoluția sindromului carcinoid sever pusă în evidență prin cateterism cardiac, ca urmare a existenței *edemelor membrelor inferioare, ascitei și pleureziei drepte*. Pericardul este îngroșat, dar nu s-au găsit la necropsie metastaze carcinoide, pericardice (214). În fine, Shehata și col. descriu un caz de cardiopatie carcinoidă, la un pacient cu carcinoid ileal ce a determinat un bloc cardiac complet prin metastază la nivelul sistemului de conducere al cordului soldat cu deces (216).

În 40-60% din cazuri există *hepatomegalie* cu aspect tumoral consecutiv metastazelor tumorale. Există de asemeni manifestări asociate tumorilor carcinoide: apariția ulcerelor peptice, modificarea metabolismului triptofanului către sinteza crescută de serotonină a cărei consecință este apariția pelagrei; hipotrofia musculară, fibroza mezenterică și edemele persistente ale feței (238).

Diagnostic

Am specificat deja dificultatea de precizare atât a tumorii cât și a etiologiei carcinoide. Având în vedere că sindromul carcinoid are un tablou clinic caracteristic, ceea ce ușurează diagnosticul, totuși sunt necesare o

serie de explorări de laborator atât pentru carcinoidul benign cât și pentru cel malign.

Excreția urinară de 5-HIAA. Este cel mai important test pentru diagnosticul sindromului carcinoid și constă în dozarea acestuia în urina din 24 de ore. Valorile normale de 5-HIAA sunt de 2-8 mg / 24 ore. Această valoare poate crește în urma ingestiei unor alimente ce conțin cantități importante de triptofan (nuci, banane, kiwi, vinete, roșii etc.). Testul are o specificitate de 100%. Bolnavii cu sindrom carcinoid au valori de 5-HIAA mai mari de 100 mg/zi, iar cei cu metastaze hepatice au valori mai reduse (231, 238, 240).

Cromograninele ABC sunt proteine stocate împreună cu peptidele și secretate de numeroase țesuturi neuroendocrine. Concentrații crescute de cromogranine există în tumorile neuroendocrine. Nu au valoare de diagnostic ci mai degrabă de urmărire a supraviețuirii (241).

Dozarea serotoninei sanguine are valori normale a jeun de 71-310 ng/ml. Pentru pacienții la care analizele de laborator nu dau rezultate certe se utilizează teste de provocare:

-*testul de provocare* cu epinefrină pentru determinarea flushingului are o sensibilitate de 100%.

-*testul cu pentagastrină* se face prin administrarea i.v. de pentagastrină 0,06 mg/kg corp, produce flushingul la toate tipurile de tumori enterocromafine.

Explorări imagistice

Radiologic. La examenul baritat se sugerează diagnosticul. Aspectele sunt obținute prin enterocliză care pune în evidență mici lacune.

CT abdominală cu substanță de contrast are o sensibilitate de 87% în identificarea tumorilor carcinoide. Stabilește metastazele hepatice și prezența adenopatiilor mezenterice și localizează tumori mai mari de 2 cm. Permite efectuarea stadializării.

Scintigrafia cu Indiu Octreotid este o metodă folosită pentru localizarea tumorii carcinoide precum și identificarea localizărilor extrahepatice secundare și extraabdominale.

Octreotidul este utilizat ca metodă de tratament pentru combaterea diareei și flushului cu rezultate bune în peste 60% din cazuri (242).

IRM și angiografia sunt explorări utile (pentru detalii vezi cap. II).

Stadializare

Haskell și Tompkins (citați de 53) au propus stadializarea tumorilor carcinoide după sistemul TNM:

- T0 – fără tumoră primitivă identificată;
- T1 – tumoră cu diametrul de maximum 1 cm;
- T2 – tumoră mai mare între 1,1-2 cm;
- T3 – tumoră cu diametrul maxim 2,1-3 cm;

T4 – tumoră cu diametrul maxim de 3 cm.
 N0 – fără metastaze ganglionare loco-regionale;
 N1 – cu metastaze ganglionare loco-regionale;

M0 – fără metastaze la distanță;
 M1 – cu metastaze la distanță.

A – bolnav asimptomatic;
 B – sindrom carcinoid prezent.

Tratament

Este medical, chirurgical și chimioterapic.

Tratamentul medical se adresează diferitelor manifestări clinice ale sindromului carcinoid. În acest scop se va evita consumul de alcool și diminuarea activității fizice pentru a preveni declanșarea flushingului.

Diareea, regim alimentar adecvat, utilizându-se în același timp o medicație simptomatică: fosfat de codeină, Imodium și în special tratament cu Octreotid, Cortizon (241, 242).

Bronhospasmul se va trata cu bronhodilatatoare: teofilină, miofilină, ciproheptadină, albuterol.

Formele severe de sindrom carcinoid vor fi tratate cu Octreotid administrat în doze de 50 mg de 3 ori pe zi. În cazurile deosebite doza va fi crescută la 200 mg sau 500 mg de 3 ori pe zi, subcutan. La acest tratament diareea și flushingul au fost controlate în 60-80% (160, 242). Cei ce nu tolerează Octreotid li se va administra Sandostatin retard 1 pe lună (243).

Tratamentul chirurgical deși este controversat rămâne deocamdată singura șansă de extirpare a tumorii și de a prelungi supraviețuirea. În sindromul carcinoid indicația este limitată deoarece majoritatea pacienților au metastaze. În aceste cazuri rezecția cu ridicarea leziunilor mezentericointestinale și ocazional a metastazelor hepatice constituie metoda de ales. Rezecția de radicalitate este mai rar posibilă; cu toate acestea se recomandă atât reducerea masei tumorale, care privește tumora primară cât și excizia metastazelor epiploice sau și hepatice. Rezultatul este ameliorarea simptomatologiei și diminuarea procesului de scleroză mezenterică.

Intervenția chirurgicală va avea rezultate favorabile dacă este efectuată în absența simptomelor severe. Dacă este cazul se poate apela și la transplantul hepatic.

Enterectomia și hemicolectomia dreaptă sunt operații de rutină. Pentru pacienții cu leziuni valvulare, mai ales a tricuspidei se va înlocui cu o proteză cardiacă (226, 232).

Makridis și col. au studiat calitatea vieții în funcție de tratamentul aplicat la carcinoidul intestinului mijlociu. Au studiat 121 pacienți care au

suportat 158 intervenții pentru carcinoide intestinale. Au decedat 63 de pacienți cu maladii cardiace carcinoide (41%) și cașexie (35%). Media de supraviețuire a fost de 11 ani la pacienții cu tumori rezecabile și de 7 ani la cei cu metastaze hepatice. Existența metastazelor hepatice extensive și scăderea importantă în greutate au redus rata de supraviețuire la 5 ani.

Pacienții cu sindrom carcinoid au supraviețuit în medie 7 ani iar cei care au avut asociat valvulopatii 5 ani. La bolnavii cu fibroză cardiacă activitatea cotidiană a fost substanțial redusă(22%).

Chimioterapie

Au fost utilizate o combinație de substanțe citotoxice:5FU, streptozocin, ciclofosfamida, doxorubicina etc. Rezultatele favorabile au fost numai în 33% din pacienții supuși acestui tratament. Din cauza toxicității citostaticelor din dozele eficiente acest tratament este mai puțin utilizat.

Într-un studiu pe 42 de pacienți (30 de femei și 12 bărbați) cu vârste cuprinse între 23-70 de ani cu carcinoid al intestinului mijlociu și metastaze hepatice *Iacobsen și colab.* au aplicat un tratament cu Interferon alfa 2b cu sau fără embolizare hepatică, cărora li s-a practicat intervenție chirurgicală cu scopul de a ridica tumora primară. Dacă acest lucru nu a fost posibil s-a efectuat embolizarea hepatică. Toți pacienții au primit tratament cu interferon alfa 2b pentru 1 an de zile. Răspunsul imediat a fost scăderea excreției urinare de 5 HIAA la 42% precum și o regresie a tumorii.

Supraviețuirea cumulativă la 5 ani a fost de 37,5% la toți cei 42 de pacienți și 71,4% la cei care au fost supuși și au continuat tratamentul cu Interferon (244).

Prognostic

Toate tumorile carcinoide au o evoluție lentă, cu o supraviețuire îndelungată. Prognosticul este în funcție de mărimea tumorii, de invazia locală și la distanță și de caracterele histopatologice.

Tumorile cu dimensiuni mai mici au prognostic mai bun – la bolnavii cu afecțiuni cardiace supraviețuire este redusă, decesul producându-se prin insuficiență cardiacă.

5.4. TUMORILE NEUROGENE MALIGNE

Sunt boli extrem de rare, sub 1% din cancerule intestinului subțire. Ambele sexe sunt afectate în mod egal. Tumorile se localizează în toate segmentele tubului digestiv.

În etiopatogenia acestor boli se deosebesc două tipuri de tumori:

1) *neurofibrosarcoame* care se dezvoltă din grosimea peretelui intestinal de unde se extinde atât la nivelul seroasei cât și la mucoasă pe care o poate ulceră determinând accidente hemoragice;

2) *Schwanoame maligne*, se dezvoltă din teaca lui Schwan.

Diseminarea se face tardiv iar evoluția este lentă chiar în prezența metastazelor hepatice (87, 245).

Tabloul clinic

Simptomatologia este asemănătoare tumorilor stromale. Semnul cel mai frecvent este *durerea* care poate avea caractere variabile, poate fi continuă când tumora are anumite dimensiuni și corespunde localizării tumorale sau ia aspect colicativ.

Hemoragia digestivă este frecventă, poate fi ocultă sau sub formă de melenă. Deseori există *anemie* a cărei cauză nu se cunoaște. Evoluția tumorii poate determina fenomene ocluzive prin obstrucție sau invaginație.

Semnul obiectiv important dar tardiv este prezența tumorii care datorită dezvoltării extraluminală nu determină o simptomatologie evidentă.

Mosca și colab. comunică 2 cazuri de schwanoame maligne și arată că diagnosticul acestor tumori este dificil.

Diferențierea histologică a tumorilor maligne neurogene de alte tumori stromale se face la microscopul electronic și permite identificarea formelor care au fost anterior diagnosticate în dfieriți termeni (87).

De regulă diagnosticul se stabilește intraoperator iar examenul histopatologic stabilește caracterul malign al formațiunii.

Examenale paraclinice

Radiologic și enteroclizis, CT, US, arteriografie – identic cu al tumorilor stromale.

Tratamentul este chirurgical iar rezecția este terapia reală. Radio și chimioterapia sunt ineficiente. Postoperator bolnavii operați vor fi monitorizați deoarece, recurența și metastazele pot apare.

5.5. TUMORI VASCULARE MALIGNE INTESTINALE

Sunt tumori extrem de rare, fiind varietăți rareori întâlnite în viața practică. Anatomopatologic se descriu mai multe varietăți:

Hemangioendoteliomul = tumora caracterizată prin prezența celulelor epitelioide sau histiocitoide. Aceste tumori sunt rare și se dezvoltă de regulă în derm, în țesutul subcutanat al extremităților. Tumora se poate localiza în mod excepțional la nivelul intestinului subțire. Reprezintă o formă intermediară între hemangioamele bine diferențiate și cele anaplastice. Determină metastaze ganglionare timpurii ceea ce impune intervenția chirurgicală. Tabloul clinic este dominat de durere și de sângerări rectale. Diagnosticul este dificil și se stabilește intraoperator (246).

Hemangiomul benign metastazant descris de Prișcu (59) este încadrat între tumorile maligne deși structura sa este histologic benignă. Are un potențial evident de metastazare.

Angiosarcomul este o tumoră rară de origine vasculară caracterizat prin prezența de grupuri de celule endoteliale cu numeroase atipii anaplastice. Afectează ambele sexe, la orice vârstă, localizându-se oriunde în organism.

Localizarea intestinală este rară și determină din punct de vedere clinic invazie și metastaze distale, însoțite de hemoragie importantă. Supraviețuirea este de câteva luni.

Hemangiopericitomul este o tumoră formată din numeroase capilare care înconjoară sau includ mase de celule epiteliale. Tumora se localizează foarte rar pe intestin. În 50% din cazuri determină metastaze în plămân, oase și ficat precum și în ganglionii regionali.

Diagnosticul este dificil și se stabilește de regulă prin intervenție chirurgicală.

Tratamentul constă în rezecția leziunilor când sunt limitate la un segment de intestin sau când există leziuni metastatice.

5.6. TUMORILE METASTATICE ALE INTESTINULUIS SUBȚIRE

Reprezintă determinările secundare ale unor neoplasme primitive cu sediu extraintestinal sau invaziile de vecinătate de la tumorile primare situate în pancreas care invadează duodenul și carcinomul de prostată, rectul.

Virtual toate cancerurile primitive pot determina metastaze în intestinul subțire din cauza frecvenței scăzute a cancerului, încât acestea ar reprezenta o proporție importantă.

Patogenia, metastazelor intestinale se produc pe cale hematogenă sub forma unor embolii celulare sau invazie de vecinătate. *Melanomul malign* este cea mai frecventă metastază a intestinului 36-58% (251). *Melanomul primitiv intestinal* este foarte rar deși numeroase metastaze intestinale nu au o istorie de tumoră primară și sunt în general considerate drept metastaze secundare sau o regresie a unui melanom primar.

Melanomul metastatic se prezintă ca o masă intraluminală cu una sau mai multe ulceratii, sau ca o infiltrație difuză cu perete îngroșat sau sub aspectul unor implante intestinale. Celulele tumorale sunt diseminate pe cale hematogenă sub aspectul unor emboli care se localizează în stratul submucos de unde invadează mucoasa sub formă de masă intraluminală cu extensie de tip polipoid în lumen. Melanomul poate invada și seroasa, situație în care mucoasa este intactă (vezi cap. II).

Tabloul clinic al metastazelor

Un studiu retrospectiv efectuat de Wang și colab. pe un număr de 43 de pacienți cu leziuni metastatice intestinale a constatat că din punct de vedere clinic principalul semn a fost durerea abdominală 70%, abdomenul acut cu cortegiul caracteristic prezent în 42% din cazuri, hemoragia digestivă 21%, hemoragii masive 11,6%, anemie (251).

Examenale paraclinice

Radiografia cu substanță baritată efectuată la persoanele simptomatice arată imagine lacunară cu caractere maligne. Examenul radiologic rămâne însă negativ în peste 40% din cazuri. Rx și enterocлизis dă imagini clare ajutând diagnosticul.

CT are avantajul de a studia bine mucoasa și seroasa, punând în evidență formațiunea, stabilește și studiază invazia structurilor adiacente facilitând stadializarea.

Laparotomia este indicată în cazurile incerte mai ales că majoritatea metastazelor debutează ca urgențe chirurgicale (53).

Diagnosticul

Melanomul malign este descoperit la pacienții cu melanom al pielii în proporție între 2-5% de-a lungul vieții. De obicei diagnosticul este precizat cu ocazia unei complicații: *hemoragie, ocluzie, perforații*. Intervalul mediu între tratamentul inițial al leziunii tegumentare și detecția intestinală este de 4,4 ani (cu o limită între 2 luni și 5 ani) (28).

Precizarea diagnosticului preoperator este dificil deoarece tabloul clinic nu are nimic caracteristic. Existența leziunii cutanate sau tratamentul efectuat pentru aceasta sugerează existența unei metastaze intestinale.

Tratament

Tratamentul melanomului metastatic este de regulă paliativ, deoarece pacienții în momentul intervenției mai au și alte determinări (hepatice, osoase, pulmonare) sau pot avea localizări multiple. În această situație atitudinea trebuie să fie eclectică: se va rezolva strict leziune pentru care s-a intervenit (obstrucție, perforație, etc.) deoarece efectuarea de operații nejustificate nu aduce beneficii (233, 248).

Krige și colab. analizând 1420 de pacienți cu melanoame cutanate a diagnosticat 18 pacienți cu metastaze intestinale care au fost tratați pentru simptomele mai sus discutate. La 6 pacienți afectarea intestinului a fost primul semn al metastazei. La 17 din 18 pacienți s-a efectuat laparotomie în care metastazele au fost excizate la 12. Media supraviețuirii după rezecție a fost de 44,5 luni cu excizia tuturor leziunilor vizibile macroscopic. Cinci din cei 12 la care excizia metastazelor a fost completă au supraviețuit mai mult de 6 ani, din care 3 au fost liberi de boală 6, 14 și 25 de ani. Aceste rezultate justifică intervenția chirurgicală activă. În cazurile inoperabile by-pass-ul enteric este indicat (251, 248).

Epiteliomul secundar al intestinului este rar întâlnit. Punctele de plecare sunt: colul uterin, ovarele, rinichii, pielea, etc.. Diagnosticul se stabilește după examenul histologic al piesei rezecate. Este necesar a se identifica tumora primară pentru a fi tratată. Pentru precizarea diagnosticului și a tratamentului se aplică aceleași reguli ca la celelalte tumori metastatice.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Strain, Radu – *Tumorile intestinului subțire*, în *Tratat de Gastroenterologie* sub red. M. Grigorescu, Ed. Medicală, București, 2001, pp. 713-782.
2. Testut L., Jacob O. – *Traité d'anatomie topographique*. Anatomie jéjuno-iléon, Ed. Doin, Paris, ediția a VI-a, pp. 164, 224-238.
3. Ciresi D. L., Schoetin D. J. – *The Continuing Dilemma of Primary Tumors of the Small Intestine*, *American Surgeon*, 61 (8); 698-702, 703; 1955.
4. Neugut H. I., Jacobson J. S., Suh S. and s. o. – *The Epidemiology of Cancer of the Small Bowel*. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 7 (3); 243-251; 1998.
5. Grigorescu F.S. – *Ontogeneza și anatomia intestinului subțire*, în *Tratat de Gastroenterologie* sub red. M. Grigorescu, Ed. Medicală, București, 2001, pp. 537-542.
6. Gray, Henry – *Descriptive and Surgical Anatomy*, Fifteenth Edition, edited by T. Pickering Pic.
7. Cucu, A. – *Anatomia și fiziologia intestinului*, în *Tratat de Chirurgie*, sub red. N. Angelescu, Ed. Medicală, București, 2001, vol. I, pp. 1351-1357.
8. Trier, J. S., Winter H. S. – *Anatomy, Embriology and Developmental Abnormalities of the Small Intestine and Colon*, în *Schlesinger and Fordtran – Gastrointestinal Diseases*, W. B. Saunders Comp. Philadelphia, 1989, pp. 991-1021.
9. Gheorghiescu, B., Diaconescu, M. și col. – *Gastroenterologie clinică*, Ed. militară, București, 1982, pp. 156-160.
10. Grigorescu M., Pascu O. – *Tratat de Gastroenterologie*, vol. I, Ed. Tehnică, 1996, pp. 382-392.
11. Jancu I. și colab. – *Anatomie-viscere*, Litografia UMF Iași, 1971, vol. II.
12. Gheorghescu B., Rebedea D. – *Intestinul subțire: fizopatologie, clinică, tratament*, Ed. Medicală, București, 1975, pp. 318-366.
13. Gheorghescu B., Diaconescu M. și colab. – *Gastroenteroloie clinică*, Ed. Militară, București, 1975, pp. 318-366.
14. *Gray's Anatomy – Meckel's diverticulum*, Chancellor Press, 1994, pp. 897-898
15. *Gray's Anatomy – The small intestine*, Chancellor Press, 1994, pp. 894-898
16. Stang A., Steigmaier C., Esinger B. and s.o. – *Descriptive epidemiology of small intestinal malignancies*, *Cancer Registry Experience*, *British Journal of Cancer*, 80(9), 1999, pp. 1440-1444.

75. Miles R. M., Crowford D., Duras S. – *The Small Bowel Tumor Problem: An Assessment Based On A 20 Years Experience With 116 Cases*, Ann. Surgery, 189; 782; 1979.
76. Ferner R. F., O'Doherty M. J. – *Neurofibroma and Schwannoma*, Current Opinion in Neurology, 15 (6); 679-684; 2002.
77. North J. H., Pack M. S. – *Malignant Tumors of the Small Intestine: A Review of 144 Cases*, American Surgeon, 66 (1); 46-51; 2000.
78. Martinez-Ordaz J. L., Esmer Sanchez P. D. and s. o. – *Gastrointestinal Fibromatosis. A Rare Cause of Abdominal Surgery*, Revista de Gastroenterologia de Mexico, 65 (1); 34-36, 2000.
79. Mosca F., Stracqualursi A., Lipari G. and s. o. – *Malignant Schwannoma of the Small Intestine: Report of 2 Cases*, Giornale di Chirurgia, 21 (4); 149-155; 2000.
80. Inagawa S., Hori M., Shimazaki I. and s. o. – *Solitary Schwannoma of the Colon: Report of Two Cases*, Surgery Today, 31 (9); 830-838; 2001.
81. Rymorczyk G., Hartleb M. and s. o. – *Neurogenic Tumors of the Digestive Tract*, Medical Science Monitor, 6 (2); 383-385; 2000.
82. Kwon M. S., Lee I. S., Ahn C. H. – *Schwannomas of the Gastrointestinal Tract: Clinicopathological Features of 12 Cases Including An Esophageal Tumor Compared To Those of Gastrointestinal Stromal Tumors and Leiomyomas*, Pathology Research and Practice, 198 (9), 605-613; 2002.
83. Jain R., Sowhney S., Berry M. – *Mesenteric Plexiform Neurofibroma-CT Appearance*, Australian Radiology, 40 (2); 158-159; 1996.
84. Gallo S. H., Sagatelian M. H. – *Benign Schwannoma of the Small Intestine: An Abnormal Cause of Gastrointestinal Bleeding*, Journal of the Kentucky Med. Ass., 93 (7); 291-294; 1995.
85. Mocny G., Richter P., Solecki R., Zajac H. – *Neurofibroma of the Small Intestine-A Cause of Massive Bleeding From the Gastrointestinal Tract*, Przegląd Lekonski, 52 (2); 107-110; 2001.
86. Martinez-Ordaz J. L., Esmer Sanchez P. D. and s. o. – *Gastrointestinal Fibromatosis. A Rare Cause of Abdominal Surgery*, Revista de Gastroenterologia de Mexico, 65 (1); 34-36, 2000.
87. Mosca F., Stracqualursi A., Lipari G. and s. o. – *Malignant Schwannoma of the Small Intestine: Report of 2 Cases*, Giornale di Chirurgia, 21 (4); 149-155; 2000.
88. Pan Y. S., Kuo H. T., Lai H. Y. – *Solitary Ileal Lipoma, Presenting With Ileo-Colic Intussusception: An Unusual Cause of Enteritis Cystica Profunda*, Journal of the Formosan Med. Ass., 96 (6); 469-472; 1997.
89. Blakeborough A., McWilliams R. G., Roja U. and s. o. – *Pseudolipoma of Inverted Meckel's Diverticulum: Clinical, Radiological and Pathological Correlation*, European Radiology, 7 (6); 900-904; 1997.
90. Di Rienzo M., Mascitelli E., Angelucci D. et al. – *Surgical Conservative Treatment for Bauhin's Syndrome*, Annali Italiani di Chirurgia, 73 (2); 189-195; 2002.
91. Park K. T., Kim S. H., Sona T. J., Moon H. Y. – *Laparoscopic Assisted Rezection of Ileal Lipoma Causing Ileo-Ileo-Colic Intussusception*, Journal of Korean Medical Science, 16 (1); 119-122; 2001.

110. Cai J., Jiang J., Zhang Y. – *Quantitation of Ras p21 oncogene and DNA Content of Gastrointestinal Smooth Muscle Tumors: A Study of DNA Content and the Association With Clinicopathology*, Chinese Journal of Pathology, 24 (6); 378-380; 1995.
111. Mitchell, K. J., Williams E. S., Leffall L. D. – *Primary Malignant Small Bowel Tumors: An Atypical Abdominal Emergency*, Journal of the Nat. Med. Assoc, 87 (4); 276-279; 1995.
112. Conlon, K. C., Casper E. S., Breman M. F. – *Primary Gastrointestinal Sarcomas: Analysis of Prognostic Variables*, Annals of Surgical Oncology, 2 (1); 26-31; 1995.
113. Hibi K., Kondo K., Akiyama S., Ito K., Takogy H. – *Frequent Genetic Instability In Small Intestine Carcinoma*, Japanese Journal of Cancer Research, 86 (4); 357-360; 1995.
114. Laurent F., Drouillard J., Leusac R., Bruneton J. N. – *CT of Small Bowel Neoplasm*, Seminars in Ultrasound, CT and MRI, 16 (2); 102-111; 1995.
115. Angelescu I., Jitea N., Cristian D. și colab. – *Diagnostic and Treatment Problems in Primary Malignant Tumors of the Small Intestine*, Chirurgia, București, 15 (6); 285-288; 1996.
116. Zar N., Holmberg L., Wilander E., Rostad J. – *Survival in Small Intestinal Adenocarcinoma*, 32 A (12); 2114-2119; 1996.
117. Semelka R. C., John G. and s. o. – *Small Bowel Neoplastic Disease: Demonstration By MRI*, Journal of Magnetic Resonance Imaging, 6 (6); 855-860; 1996.
118. Ryo H., Sakai H., Ikeda T. et al. – *Gastrointestinal Metastasis From Lung Cancer*, Japanese Journal of Thoracic Diseases, 34 (9); 968-972; 1996.
119. Sarkar M. R., Laqua D., Bahir R. – *Treatment of Tumors of the Small Intestine. Clinical Results Over 31 Years*, Leber, Magen, Sarm., 26 (4); 204-206; 209-214; 1966.
120. Lice K. J., Nadimpalli V., Atten M. J. et al. – *Multicentric Primary Adenocarcinoma of the Midgut – the First Case Report*, Am. J. of Gastroenterology, 91 (6); 1239-1243; 1996.
121. Aiella Crocefoglie V., Flores Flores C. T. et al. – *Tumors of the Small Intestine*, Revista de Gastroenterologia de Mexico, 62 (3); 167-174; 1997.
122. Cavazza A., Sandona F., Gelli M.C. – *Monophasic sarcomatoid carcinoma of the ileum. Description of a case and review of the literature*. Pathologica, 1997, 89(4), 425-431.
123. Arai M., Shimifu S., Imai Y., Nakutsum Y and s. o. – *Mutations of the K-ras, p53 and APC Genes in Adenocarcinomas of the Human Small Intestine*, International Journal of Cancer, 70 (4); 390-395; 1997.
124. Cunningham, J. D., Alcah L., Aleali M. et al. – *Malignant Small Bowel Neoplasm: Histological Determinants of Reccurrence and Survival*, Annals of Surgery, 225 (31); 300-306; 1997.
125. Zhou Z., Won D., Shi D. – *Diagnosis and Treatment of Primary Malignant Tumors of the Small Bowel*, Chinese Journal of Oncology, 19 (4); 297-299; 1997.

177. Chott A., Haedicke W., Mössberger I. and s. o. – Most CD 56+ Intestinal Lymphomas Are CD 8 T-Cell Lymphomas of Monomorphic Small to Medium Size Histology, *American Journal of Pathology*, 153 (5); 1483-1490; 1998.
178. Gisbertz I. A., Schouten H. C., Bott F. J., Arends J. W. – Cell Turnover Parameters in Small and Large Cell Varieties of Primary Intestinal Non-Hodgkin's Lymphoma, *Cancer*, 83 (1); 158-165; 1998.
179. Hassegawa T., Sumimura I., and s. o. – The Doughnut Sign: An Ultrasound Finding in Pediatric Burkitt's Lymphoma, *Pediatric Surgery International*, 13 (4); 297-298; 1998.
180. Kojima, M., Nakamura S., Kurabayashii J. and s. o. – Primary Malignant Lymphoma of the Intestine: Clinicopathological and Immunohistochemical Studies of 39 Cases, *Pathology International*, 45 (2); 123-130; 1995.
181. Tsutsumi Y., Inada K., Morita K., Suzuki T. – T-Cell Lymphoma Diffusely Involving the Intestine: Report of two Rare Cases, *Japanese J. of Clinical Oncology*, 26 (4); 264-272; 1996.
182. Newton R., Ferlay J., Beral V. – The Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma: A Comparison of Nodal and Extranodal Sites, *International J. of Cancer*, 72 (6); 923-930; 1997.
183. Jaffe E. S., Krenaes L., Raffeld M. – Classification of T-Cell and N1 α Cell Neoplasms Based on the REAL Classification, *Annals of Oncology*, 8 (2)D; 17-24; 1997.
184. Dufino M., Baratta L. and s. o. – Primary Non-Hodgkin Lymphoma of the Intestine Associated With Asymptomatic Celiac Disease in Adults, *Recent Progresses in Medicine*, 88 (4); 173-175; 1999.
185. Zinzani P. L., Magagnoli M. and s. o. – Primary Cell Lymphoma: Clinical and Therapeutic Features of 32 Patients, *Hematologica*, 82 (3); 305-308; 1997.
186. Quintanilla-Martinez L., Lome-Moldonado C. et al. – Primary Non-Hodgkin Lymphoma of the Intestine: High Prevalence Epstein-Barr Virus in Mexican Lymphomas as Compared To European Cases, *Blood*, 89 (2); 644-651; 1997.
187. Matsumoto Y., Matsumoto T., Nakamura S. and s. o. – Primary Ileal Plasmocitoma Arising In Low and High Grade B-Cell Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Type, *Abdominal Imaging*, 25 (2); 139-141; 2000.
188. Kawabara H., Uda H. – Adult T-Cell Leukemia Presenting As Multiple Submucosal Tumors of the Intestine: Detection of HTLV-1 DNA By PCR, *Kobe J. of Medical Sciences*, 42 (5); 325-332; 1996.
189. Law M. M., Williams S. B., Wong J. H. – Role of Surgery in the Management of Primary Lymphoma of the Gastrointestinal Tract, *Journal of Surgical Oncology*, 61 (3); 199-204; 1996.
190. Canlet S., Robert I. and s. o. – Malignant Lymphoma of Mucosa Associated Lymphoid Tissue: A New Etiology of Amiloidosis, *Pathology, Research and Practice*, 195 (12); 1203-1207; 1995.
191. Sanchez-Fayos Colaburg P., Hernandez-Guro C. and s. o. – Immunoproliferative Small Intestinal Diseases (IPSID): IPSID-like Lymphomas, IPSID Equivalents in 12 Spanish Patients, *Sangre*, 40 (6); 485-489; 1995.

242. Guthoff R., Lieb W. T. et al. – *Imaging of Orbital Metastasis of Small Intestine Carcinoid By Octreotide Scintigraphy. A Critical Evaluation of the Metodology*, Oftalmology, 97 (4); 272-275; 2000.
243. Mortel C., Kvols L. K., Rubin J. – *A Study of Cyproheptadine in the Treatment of Metastatic Carcinoid Tumor and the Malignant Carcinoid Syndrome*, Cancer, 67 (1); 33-36; 1991.
244. Jacobsen M. B., Hansen L. E. et al. – *Interferon Alfa 2b With or Without Prior Hepatic Artery Embolization: Clinical Response and Survival in Midgut Carcinoid Pacients*, Scandinavian J. of Gastroenterology, 30 (8); 789-796, 1995.
245. Stavarache M. – *Neurofibroame multiple ale jejunoleonului cu complicații suprapuse*, Chirurgia, 18; 841-845; 1989.
246. Alvarez-Sanchez I. A., Fernandez-Lobato R. et al. – *Epithelioid Hemangioendothelioma Localized in the Small Intestine*, Gastroenterologia y Hepatologia, 18 (9); 464-467; 1995.
247. Niedera C., Sobin L. H. – *Secondary Tumors of the Small and Large Intestine, Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System*, IARC Press, Lyon, 2000, pp. 90-92.
248. Krige J. E., Nel P. N., Hudson D. H. – *Surgical Treatment of Metastatic Melanoma of the Small Bowel*, American Surgeon, 62 (8); 658-663; 1996.
249. Elsayed A. M., Albahra M. et al. – *Malignant Melanomas in the Small Intestine: A Study of 103 Pacients*, American J. of Gastroenterology, 91 (5); 1001-1006; 1996.
250. Khosrowshahi E., Horvath W. – *Primary Malignant Melanoma of the Small Intestine: A Case Report*, Rontgenpraxis, 54 (6); 220-223; 2002.
251. Wang Z., Huang Y. – *Value of Surgical Treatment in Pacient With Gastrointestinal Metastatic Tumors*, Chinese Journal of Surgery, 33 (9); 551-553; 1995.
252. Sinar D. – *Small Bowel Neoplasm: Metastatic Tumors of the Small Intestine*, în Schlesinger and Fordtran – *Gastrointestinal Diseases*, W. B. Saunders Comp., 1993, vol. II, pp. 1393-1398.
253. Robbins – *Pathologic Basis of Diseases*, 5th Edition, Saunders Company, 1994.

Tipar Digital realizat la **Tipografia pim**
Șoseaua Ștefan cel Mare nr. 11
Iași - 700498
Tel. / fax: **0232-212740**
e-mail: editurapim@pimcopy.ro
www.pimcopy.ro